

**MÄSTUNG DURCH STEIGERUNG  
DER NEBENNIERENRINDENFUNKTION  
FATTENING THROUGH INDUCING HYPERFUNCTION  
OF THE ADRENAL CORTEX**

VON

**Dozent Dr. I. GY. FAZEKAS**

EINLEITUNG VON

**Prof. Dr. JOSEPH BALÓ**

DIREKTOR DES I. INSTITUTES FÜR PATH.  
ANATOMIE UND EXP. KREBSFORSCHUNG  
AN DER UNIVERSITÄT BUDAPEST

MIT 39 ABBILDUNGEN UND 44 TABELLEN



**SZEGED, Ungarn, 1949**

PRINTED IN HUNGARY

ALLE RECHTE,  
BESONDERS DAS DER ÜBERSETZUNG IN FREMDE SPRACHEN,  
VORBEHALTEN

EDIDIT :

FACULTAS MEDICORUM UNIVERSITATIS SZEGEDIENSIS

REDIGUNT :

I. BATIZFALVY, G. HETÉNYI, G. IVÁNOVICS et B. KORPÁSSY

EINGEGANGEN AM 15. JANUAR 1943.

SZEGED STÄDTISCHE DRUCKEREI UND BUCHVERLAG.

# INHALTSVERZEICHNIS.

	Seite
<b>Einleitung</b>	5
Erster Teil	
<b>Untersuchungen über die Nebennierenrinden- Hypertrophie und die Gesteigerte Funktion Derselben;</b>	
1. Allgemeines über die Nebennierenrinde-Hypertrophie . . . . .	9
2. Erzeugung der NNR.-Hypertrophie durch Ammoniumhydroxyd . . . . .	10
3. Fett- und Cholesteringehalt normaler und hypertrophischer Nebennieren . . . . .	15
4. Blutdruck der Kaninchen mit hypertrophischer Nebenniere . . . . .	17
5. Änderung des Körpergewichtes der Kaninchen mit hypertrophischer Nebenniere . . . . .	23
6. Ursache der Nebennierenhypertrophie . . . . .	26
7. Nachweis der gesteigerten Funktion der hypertrophischen NNR. . . . .	34
8. Zusammenhang zwischen Lipoidgehalt und Funktion der NNR. . . . .	41
9. Natrium- und Kaliumgehalt des Blutserums der Kaninchen mit hypertrophischen Nebennieren . . . . .	43
10. Die Wirkung des Rindenextraktes der Nebennieren mit Hyperfunktionshypertrophie auf den Leber- und Muskelglykogengehalt epinephrektomierter weißer Mäuse . . . . .	54
11. Leber- und Muskelglykogengehalt der Kaninchen mit hypertrophischen (hyperfunktionierenden) Nebennieren . . . . .	61
12. Beweis und Bedeutung der chemischen Beeinflussbarkeit der NNR.-Funktion — . . . . .	68
Zweiter Teil	
<b>Mästungsversuche durch Steigerung der Nebennierenrindenfunktion.</b>	
13. Einleitung . . . . .	73
I. Mästungsversuche an Kaninchen.	
14. Versuchsbedingungen . . . . .	74
15. Mästungsversuche mit Ammoniumhydroxyd . . . . .	75
16. Mästungsversuche mit Ammoniumchlorid . . . . .	80
17. Teilnahme des Fettes und anderer Gewebe an der Gewichtszunahme der behandelten und unbehandelten Tiere . . . . .	86
18. Hypertrophie der Nebenniere der mit Ammoniumchlorid behandelten Kaninchen . . . . .	94
19. Biologischer Nachweis der gesteigerten Rindenfunktion der durch $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Behandlung hypertrophischen Nebennieren . . . . .	95
20. Mästungsversuche an Kaninchen durch Verwendung von Ammoniumsulfat . . . . .	101

21. Mästungsversuche bei Kaninchen mit Ammoniumcarbonat	103
22. Mästungsversuche bei Kaninchen mit Natriumammoniumphosphat	105
23. Mästungsversuche bei Kaninchen mit Ammoniumacetat	107
24. Mästungsversuche bei Kaninchen mit Ammoniumlactat	108
25. Mästungsversuche bei Kaninchen mit Calciumchlorid	109
26. Mästungsversuche mit anderen chemischen Verbindungen	111

## II. Mästungsversuche an Gänsen.

27. Die Bedingungen der Mästung	112
28. Mästungsversuche bei Gänsen mit Ammoniumhydroxyd	113
29. Mästungsversuche bei Gänsen mit Ammoniumchlorid	118
30. Mästungsversuche an Gänsen mit Ammoniumchlorid und Cholesterin	127
31. Nebennierenhypertrophie der behandelten Gänse	136
32. Wasser- und Trockensubstanzgehalt der Muskulatur bei behandelten und unbehandelten Gänsen	137
33. Die Bedeutung unseres neuen Verfahrens bei der Mästung der Gänse	137

## III. Mästungsversuche an Schweinen.

34. Mästung und Futterversorgung der Tiere	138
35. Behandlung der Schweine	141
36. Gewichtszunahme und Futterverwertung bei den behandelten und unbehandelten Tieren der Reihe „A“	142
37. Gewichtszunahme und Futterverwertung der behandelten und unbehandelten Tiere Versuchsreihe „B“	146
38. Verteilung der Gewichtszunahme auf der einzelnen Gewebearten	151
39. Wassergehalt des Fett- und Muskelgewebes der mit $\text{NH}_4\text{Cl}$ behandelten und der unbehandelten Tiere	153
40. Nebennierenhypertrophie der mit $\text{NH}_4\text{Cl}$ behandelten Schweine	155
41. Gesteigerte Funktion der NNR der mit $\text{NH}_4\text{Cl}$ behandelten Schweine	158
42. Die Lebensdauer nebennierenloser Mäuse nach Abbruch der Behandlung mit Rindenextrakt normaler und hypertrophischer Schweinenebennieren	167

## IV. Schlußfolgerungen.

43. Wirkungsweise des Mästungsverfahrens	170
44. Die wirtschaftliche Bedeutung unseres Mästungsverfahrens	174
45. Die arzneiindustriellen Möglichkeiten unseres Mästungsverfahrens	175
46. Therapeutische Möglichkeiten durch medikamentöse Funktionssteigerung der NNR.	176
Summary	179
Összefoglalás	194
Schrifttum	209



## Einleitung

I. Gy. Fazekas beobachtete 1933 im Gerichtlich-Medizinischen Institut der Universität in Szeged einen tödlich verlaufenden Fall von menschlicher Ammoniakvergiftung. Im Verdauungsschlauch konnte er örtliche Ätzungen nachweisen, aber die in den inneren Organen, wie Lunge, Niere und Leber nachgewiesenen Fettembolien wiesen auf eine allgemeine Giftwirkung hin. Diese Beobachtung übte einen entscheidenden Einfluss auf die weitere wissenschaftliche Tätigkeit Fazekas' aus. Der Wirkungsmechanismus des Ammoniaks konnte nur in Tierversuchen geklärt werden. Fazekas stellte in dem Gerichtlich-Medizinischen Institut der Berliner Universität (1934) mit Hilfe chemischer Untersuchungen fest, dass es bei Kaninchen und Katzen nach Ammoniakvergiftung zur Lipämie kommt. Als Folge weiterer Untersuchungen, in Szeged stellte sich heraus, dass die Ammoniumhydroxyd-Vergiftung bei Kaninchen eine schwere Azidose verursacht. Es war schon lange bekannt, dass die sauren Ammoniumsalze eine Azidose hervorrufen, aber die Tatsache, dass das alkalische Ammoniumhydroxyd gleichfalls eine Azidose verursacht, wurde erst von Fazekas erwiesen. Er erkannte, welche grosse Wichtigkeit dieser Feststellung zukommt, nicht nur vom Standpunkte der gerichtlichen Medizin, sondern auch vom Standpunkte der allgemeinen Pathologie.

Die obige Entdeckung war richtunggebend für Fazekas' weitere wissenschaftliche Tätigkeit. Er konnte nachweisen, dass sich, wenn man Kaninchen durch die Magensonde NaOH verabreicht, ebenfalls Azidose entwickelt. Da auch nach Operationen häufig Azidose und Lipämie zu beobachten sind, ist die sich zur Lipämie gesellende Fettembolie für die Entstehung der postoperativen Pneumonie in etwa 50% der Fälle verantwortlich. Die Ergebnisse von Fazekas führten zu der Auffassung, dass Fettembolie nicht nur durch die mechanische Einschwemmung des Fettes in den Kreislauf entsteht, wie bei Knochenbrüchen und anderen Verletzungen, sondern auch durch die Änderung der Reaktion des Blutes infolge der Mobilisierung des Fettes zustande kommen kann. Fazekas gelang es bei mit Ammoniak behandelten Kaninchen die Vergrösserung der Neben-

nieren zu erzeugen, die die Folge der Verbreiterung der Rindensubstanz ist. Die chemische Untersuchung zeigte, dass sich in diesem Zustande die Neutralfette, aber besonders die Cholesterinfette in der Rinde vermehren. Nach einer mehrere Monate lang fortgesetzten Ammoniakvergiftung kommt es bei Kaninchen zu einer mässigen Blutdruckerhöhung und Gewichtszunahme. Mit Hilfe des Verfahrens von Swingle und Pfiffner hat Fazekas aus der Nebenniere gesunder, unbehandelter, wie auch aus der hypertrophischen Nebenniere der mit Ammoniak behandelten Kaninchen, Rindenhormon hergestellt. Er konnte zeigen, dass die Nebennieren der mit Ammoniak behandelten Kaninchen viel mehr Rindenhormon enthalten, als die normalen Nebennieren. Diese Feststellungen bieten den Beweis, dass man imstande ist, ein Mitglied des endokrinen Drüsensystems durch die von aussen kommende Einwirkung zu erhöhter Funktion anzuregen.

Fazekas beherrscht überlegen alle Gebiete der gerichtlichen Medizin, aber seine wissenschaftlichen Ergebnisse ragen aus dem Rahmen der gerichtlichen Medizin weit empor, sie besitzen eine allgemein-pathologische Bedeutung.

Es war mir vergönnt zwei Jahrzehnte hindurch, während meiner Lehrtätigkeit in Szeged, die Entfaltung der grundlegenden Forschungsergebnisse Fazekas' tag-täglich zu verfolgen. In rastloser Tätigkeit widmete er sich unermüdlich der Forschung. Fazekas' Arbeiten tragen den Stempel der Begabung und Gründlichkeit. Leider verhinderten der zweite Weltkrieg und die Nachkriegszeit die frühere Herausgabe dieser Arbeit, welche ich noch damals als Herausgeber der Acta Med. Szeged zum Druck vorbereitete. Doch hat die Arbeit an Bedeutung nichts verloren, sie wurde eher in mehrerer Hinsicht ergänzt. Ich hoffe, dass Fazekas' Buch, in dem die Ergebnisse seiner wissenschaftlichen Tätigkeit zusammengefasst sind, als Anregung zur weiteren wissenschaftlichen Forschung dienen wird, seine Ideen aber auch zur praktischen Anwendung gelangen.

Budapest, April 1949

**Prof. Dr. JOSEPH BALÓ**

*Direktor des I. Institutes für Path.-Anatomie  
und Exp. Krebsforschung an der Universität  
Budapest*

ERSTER TEIL.

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE  
NEBENNIERENRINDENHYPERTROPHIE  
UND DIE GESTEIGERTE FUNKTION  
DERSELBEN.





## 1. Allgemeines über die Nebennierenrinde-Hypertrophie.

Die Hypertrophie der Nebennierenrinde (NNR) kann im Versuche auf die verschiedensten Arten erzeugt werden.

HOSKINS, HERRING, MOMOSE, HEWITT, KLIWANSKAJA-KROLL, PIGHINI und PAOLI, ferner LIEBOLD konnten bei Ratten, DÖDERLEIN bei Meerschweinchen durch die länger dauernde Verfütterung getrockneter oder frischer *Schilddrüsen*, LOESER bei Meerschweinchen, MINOUCHI bei Kaninchen durch Injektionen der *Suspension pulverisierter Schilddrüsen* Hypertrophie der NNR erzeugen. CAMERON und CARMICHAEL gelang es bei Ratten, GLASER und PRESTON bei weißen Mäusen, GERLEI bei Kaninchen, HABÁN bei Kaninchen, Katzen und Meerschweinchen durch protrahierte Thyroxininjektionen dasselbe Resultat hervorzurufen.

LOESER verabreichte Meerschweinchen einen der Wirkungsstoffe des Hypophysenvorderlappens (HVL), das sog. thyreotrope Hormon; die dadurch zustande gekommene NNR-Hypertrophie führt er auf die Fähigkeit dieses Hormons, die Schilddrüsenfunktion zu steigern, zurück. Die Richtigkeit dieser Auffassung trachtet LOESER damit zu beweisen, daß die NNR-Hypertrophie ausbleibt, wenn vor der Verabreichung des HVL-Extraktes die Schilddrüse der Tiere entfernt wurde.

COLLIP, ANDERSON und THOMSON exstirpierten die eine Nebenniere der Ratten zugleich mit der Hypophyse; die kompensierende Hypertrophie der in situ belassenen Nebenniere blieb dann aus: Wurde aber diesen Tieren ein HVL-Extrakt injiziert, welcher kein thyreotropes Hormon enthielt, dann entwickelte sich die kompensierende Hypertrophie der Nebenniere. Nach der Ansicht dieser Forscher enthält demnach der HVL ein sog. adrenotropes oder interrenotropes Hormon, das die Hypertrophie der NNR hervorruft. Später bereitete LOESER aus dem HVL einen Wirkungsstoff, mit dem bei thyreoidektomierten Meerschweinchen die Hypertrophie der NNR erzeugt werden konnte. Auch ANSELMINO, HOFFMANN und HEROLD, ferner SCHENK stellten aus dem HVL ein sog. kortikotropes Hormon her, welches NNR-Hypertrophie verursachte.

RIDDLE, HONEYWELL, FISCHER, SCHENK und LANGECKER behandelten Kaninchen mit protrahierten *Insulin*injektionen und beobachteten die Hypertrophie der NNR; THATCHER wiederholte diesen Versuch, jedoch mit negativen Ergebnis. SELYE und COLLIP beobachteten bei Ratten nach einer längeren Oestronbehandlung eine beträchtliche Vergrößerung der Nebennieren, die dagegen

bei hypophysektomierten Tieren nicht beobachtet werden konnte. Sie schließen aus diesen Befunden, daß unter der Oestronwirkung eine gesteigerte Bildung von corticotropem Hormon erfolgt.

Zahlreiche Abhandlungen besagen, daß die Hypertrophie der NNR nicht nur durch die Behandlung mit Auszügen innersekretorischer Drüsen, sondern auch durch die Einwirkung von Stoffen wesentlich anderer Natur zu erzielen sei. KAWAMURA, KRYLOW, STERNBERG, SCHÖNHEIMER u. a. beobachteten die Hypertrophie der NNR nach Verabreichung von *Cholesterin* infolge Anhäufung desselben in der Rinde. Zu demselben Ergebnis gelangte CHUMA nach Verfütterung von *Lanolin*; FLEXNER, CRUZ u. a. sahen Hypertrophie der NNR nach *Ricin*vergiftung, BERNARD und BIGART, GOUGET, ferner PEISACHOWITSCH nach chronischer *Bleivergiftung*, HORMUCHI nach chronischer *Morphin*vergiftung, KOSDOBA nach chronischer *Nikotin*vergiftung, HECKE nach *Thallium*vergiftung, SELYE und COLLIP nach Formalinvergiftung auftreten. DONALDSON und MEESER beobachteten Hypertrophie der NNR im Tierversuch nach starker körperlicher Anstrengung der Tiere, z. B. bei Ratten, VERZAR und PÉTER u. a. bei B-Avitaminose.

Diese Ergebnisse gestatten den Schluß, daß es sich bei der Hypertrophie der NNR nach Thyroxin und anderen innersekretorischen Drüsenextrakten nicht — wie man bisher angenommen hatte — um eine spezifische Hormonwirkung handelt, sondern wahrscheinlich um eine Wirkung, wie sie auch durch andere Stoffe ausgeübt werden kann. Für die durch verschiedenartige Beeinflussung auftretende NNR-Hypertrophie ist demnach eine gemeinsame Ursache verantwortlich zu machen, die nach der Einwirkung verschiedener Stoffe in gleicher Weise zur Geltung gelangt. Eine derartige gemeinsame Ursache ist die *Änderung des Chemismus* im Organismus. Für die Richtigkeit unserer Auffassung sprechen neben den oben angeführten Ergebnissen auch unsere eigenen Versuchsergebnisse. Diese zeigten, daß durch die Änderung des Chemismus, ohne jede Hormongabe, eine Nebennierenrindenhypertrophie gleichen Ausmaßes zu erzielen ist, wie sie nach der Verabreichung von Thyoxin oder HVL-Extrakt, also durch ein adrenotropes bzw. corticotropes Hormon entsteht.

## 2. Erzeugung der NNR.-Hypertrophie durch Ammoniumhydroxyd.

Bei Nachforschungen über die Wirkung des Ammoniaks auf den lebenden Organismus gelangten wir zu mehreren wertvollen Ergebnissen in Bezug auf die Hypertrophie und Funktion der Nebennieren. Über diese Ergebnisse berichteten wir zuerst im Rahmen einer Tagung des Ärztevereins in Szeged (18. 2. 38) und später in der „Endokrinologie“ (21, 315, 1939). Um das weiter unten gesagte leichter verständlich zu machen, seien diese Versuche hier kurz wiederholt.

51 Kaninchen erhielten längere Zeit hindurch (5, 5 — 510 Tage) zu Beginn jeden zweiten Tag, später täglich in steigenden Mengen

je 50—80 ccm einer  $\frac{1}{2}$ —1%-igen  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Lösung durch die Magensonde. Beobachtet wurden: *Körpergewicht* und *Blutdruck* der Tiere, nach dem Tod bzw. der Tötung derselben das *Gesamtgewicht* der *beiden Nebennieren*, das histologische Bild und schließlich der Fett- und *Cholesteringehalt* chemisch und polarimetrisch.

Das Körpergewicht der Tiere betrug zu Beginn der Behandlung 2000 bis 3600 g. Sie hatten 3 bis 106 Dosen Ammoniak erhalten und verendeten zwischen 5,5 Tagen und 17 Monaten zu den verschiedensten Zeitpunkten, entweder spontan oder sie wurden durch Luftembolie getötet. Das Gewicht beider Nebennieren der mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  behandelten Kaninchen schwankte zwischen 40 und 142 cg, das entspricht einem Mittelwert von 78,22 cg mit einem mittleren Fehler von  $\pm 2,98$ . Bei 41 Kontrolltieren ähnlichen Lebensalters und Körpergewichtes betrug hingegen das Gewicht beider Nebennieren 20 bis 56 cg = Mittelwert 40,00 cg, mittlerer Fehler =  $\pm 1,34$ . Unsere Normalwerte stimmen mit den im Schrifttum angegebenen (BAGER, FÓNAY, GERLEI u. a.) überein.

Das *Gewicht der Nebennieren* der mit *Ammoniak* längere Zeit hindurch behandelten Kaninchen zeigt in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine erhebliche *Zunahme*. Aus folgender Gleichung ist zu ersehen (nach PÜTTER), daß diese Gewichtszunahme als signifikant anzusprechen ist:

$$K = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\mu_1^2 + \mu_2^2}}$$

$K$  bedeutet den signifikanten Unterschied,  $M_1$  und  $M_2$  die Mittelwerte (Durchschnittsgewichte) der beiden miteinander verglichenen Nebennieren und  $\mu_1$  so wie  $\mu_2$  die mittleren Fehler. Bekanntlich darf der Unterschied als signifikant angesehen werden, wenn der Wert  $K$  mehr beträgt als 5, er gilt als wahrscheinlich, wenn  $K$  gleich 3 ist und Werte unter 3 sind als nicht signifikant zu bezeichnen. Nach Eintragen der entsprechenden Werte ergibt sich in unserem Fall  $K = 11,62$ , der Unterschied ist demnach bestimmt als signifikant anzusprechen. An der Hand der mittleren Gewichte läßt sich noch feststellen, daß das Durchschnittsgewicht der Nebennieren der mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  behandelten Kaninchen um 95% größer ist, als das Nebennierengewicht der unbehandelten Kontrolltiere.

Die Maße und die Gestalt der Nebennieren, der mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  behandelten Kaninchen erfuhren ebenfalls eine Änderung. Die Nebennieren der gesunden, unbehandelten Kaninchen sind meist rundlich oder zeigen abgerundete dreieckartige Form und sind flach; die vergrößerten Nebennieren der mit Ammoniak behandelten Tiere sind hingegen insbesondere im mittleren Anteil stark verdickt, wodurch sie faßförmig erscheinen (Abb. 1.). Bei den Kaninchen, welche monatelang reichlich Ammoniak erhalten hatten, bei denen jedoch danach die Behandlung auf längere Zeit unterbrochen wurde, fanden wir meist beträchtlich vergrößerte, aber kahnförmig abgeflachte Nebennieren mit zahlreichen narbenartigen Einziehungen an der Oberfläche. Diese Erscheinung war nur nach kräftiger und stark protrahierter (17 Monate) Behandlung zu beobachten.

Bei der Betrachtung des Querschnittes kann man schon mit freiem Auge feststellen, daß die Hypertrophie des Organs in erster

Linie der hochgradigen Verbreiterung der Rindensubstanz zuzuschreiben ist. (Abb. 2). In einigen Fällen bestand auch mäßige Hypertrophie der Marksubstanz; es gab hingegen verschleppte Fälle, bei denen Atrophie der Marksubstanz zu beobachten war.

**Histologischer Befund:** In den Zellen der *Zona glomerulosa* der NNR normaler Kaninchen findet sich meist kein Lipoid oder höchstens wenige kleine Lipoidkörnchen in den der *Zona fasciculata* benachbarten Zellen. Die Zellen der *Zona fasciculata* enthalten Lipoid in wechselnden Mengen meist in der Form zahlreicher feiner Körnchen oder kleiner Tropfen; in den Zellen der *Zona reticularis* findet sich entweder kein Lipoid oder nur wenige feine Körnchen. Die Zellen der Marksubstanz des gesunden Kaninchens enthalten niemals Lipoid.

**Ammoniaktiere:** Bei den 5,5 — 8 Tage behandelten Kaninchen befand sich außer der Hyperämie der Nebennieren keinerlei Veränderung. Nach der 9 — 10 Tage dauernden Behandlung kommt es jedoch vornehmlich in der *Z. fasciculata*, in geringerem Maße auch in der *Z. reticularis*, zu einer auffallenden Vermehrung der Lipoiden. Im Gegensatz zu normalen Verhältnissen treten etwa von diesem Zeitpunkt der Behandlung an in den Zellen der *Z. fasciculata* und *Z. reticularis* große Lipoidtropfen auf, die viele Zellen prall füllen, wodurch sich diese allmählich mehr oder weniger vergrößern, oft ihre Form einbüßen, anquellen und ihre Grenzen schwer oder gar nicht erkennen lassen (Färbung: Sudan III). Die Zellkerne sind in den ersten Wochen noch deutlich sichtbar und werden sogar chromatinreich: mit der Zunahme der Lipoidanhäufung werden sie immer mehr an den Zellrand gedrängt und werden bei den stärker behandelten Tieren (etwa vom 45. Tag an) pyknotisch. Später verschwindet stellenweise das Chromatinnetz oder die Kernmembran, oder aber der Kern zerfällt in kleine Körnchen (Karyorhexis); endlich kann der Zellkern vollkommen verschwinden (Nekrose). Inzwischen können mehrere derart veränderte benachbarte Zellen infolge des Verschwindens der Zellgrenzen miteinander verschmelzen und diese bilden dann je nach der Schicht, in der sie liegen, Lipoidherde verschiedener Gestalt (60 Tage). In der *Z. fasciculata* erscheinen sie der kolumnenartigen Anordnung der Zellen entsprechend zylinderrförmig oder faßförmig, in der *Z. reticularis* stellen sie mehr oder weniger runde, von der Umgebung deutlich abgegrenzte, aus großen Lipoidtropfen bestehende Gebiete dar, die von den Zellreihen der Rinde durch eine dünne Bindegewebsschicht getrennt werden. LÖWENTHAL nannte diese Gebilde Paraxanthomzellen, da sie kein Cholesterin enthalten. Unserer Ansicht nach darf man nur dann von Paraxanthom- oder Pseudoxanthomzellen sprechen, solange in den beschriebenen Gebilden noch Zellkerne nachweisbar sind; in den hier erwähnten Fällen sind aber die Herde aus der Verschmelzung nekrotischer Zellen entstanden. Diese lipoidreichen Herde treten nahezu regelmäßig zuerst in der *Z. reticularis* auf. Anfangs sind sie kleiner und in geringerer Zahl vorhanden (2 Monate), später nehmen sie an Zahl zu und sind nach mehreren Monaten auch in der *Z. fasciculata* zu finden. In den mit Hämatoxylin-Eosin oder nach van Gieson gefärbten Schnitten ist an Stelle der Herde, infolge der Lösung der Lipoiden, ein fein netzförmiger, mit kleineren oder grö-



Beren Löchern durchsetzter, aus kleinen Körnchen zusammengesetzter Bau zu sehen. Diese Gebiete sind entweder kernlos oder die Zellkerne zeigen die oben beschriebenen Veränderungen (Abb. 3). In den weniger energisch behandelten Fällen waren die lipoidreichen bzw. nekrotischen Herde — trotz der monatelangen Behandlung und der beträchtlichen Hypertrophie der NNR — entweder gar nicht in Erscheinung getreten oder nur in verhältnismäßig geringer Zahl und Ausbreitung vorhanden. Mitunter war schon nach 3 Monaten energischer Behandlung zu beobachten, daß die zwischen den nekrotischen Herden der *Z. reticularis* liegenden Epithelzellreihen bzw. Zellgruppen, obwohl sie lipoidreich waren, stellenweise schmaler und atropisch wurden. Die Zellkerne sind hier pyknotisch, das zwischen den Zellen liegende Gefäßgeflecht ist stark erweitert und zwischen den Zellreihen erscheinen junge Bindegewebezellen, die sich später vermehren. In derartigen 4—7 Monate alten Fällen findet sich stellenweise Anhäufung fibrösen Bindegewebes, das bei den 8—17 Monate alten Fällen noch ausgeprägter ist und in einzelnen Fällen (17 Monate) sich in zellarmes, schrumpfendes Narbengewebe verwandelt, welches von der *Z. reticularis* her fächerförmig in die *Z. fasciculata* (Abb. 4) oder von der Kapsel her in das Innere der Rinde dringt. Dadurch wird unsere makroskopische Beobachtung der narbigen Einziehungen an der Oberfläche der Nebenniere in manchen verschlepten Fällen auch histologisch erhärtet.

In dem 17 Monate alten Fall war noch festzustellen, daß sich zwischen den Fasern des an Stelle der fast vollkommen zerstörten *Z. reticularis* gebildeten Bindegewebes sehr viel kleinere und größere einfach lichtbrechende (Neutralfett) Lipoidtropfen angehäuft haben. An Stelle der herdförmigen Nekrosen finden sich hingegen nicht aus Tropfen zusammengesetzte sondern vollkommen homogene, einfach lichtbrechende Fettmassen. (Abb. 5.).

Wir wollen noch erwähnen, daß vom 3.—4. Monat anfangen auch in der *Zona glomerulosa* ziemlich viel, anfangs kleinere, später größere Lipoidkörnchen erscheinen und daß dabei sowohl hier wie auch in den Zellen der beiden anderen Schichten der NNR mitunter viel Vakuolen zu sehen sind. In vielen Fällen konnten wir sowohl in der *Z. fasciculata* wie auch in der *Z. reticularis* Zellteilungen beobachten. Eine ähnliche Erscheinung war, jedoch seltener, auch an den Zellen der Marksubstanz zu sehen. Die Vergrößerung der Nebennieren wird daher durch die Anhäufung der Lipoide in den Rindenzellen und durch die Vermehrung der Rindenzellen gemeinsam verursacht.

Besonders hervorzuheben ist die Tatsache, daß wir in den erweiterten Gefäßen sämtlicher Schichten der NNR, besonders aber in der *Z. glomerulosa* und *reticularis* viel feine Lipoidkörnchen vorfanden. In den 2—3 Wochen alten Fällen hat hier die Zahl der Lipoidkörnchen weiter zugenommen, um in den mehrere Monate alten Fällen eine abermalige Vermehrung aufzuweisen. Oft sind die Körnchen zu Haufen zusammengeballt und können dann das eine oder andere Gefäßlumen, embolienartig ausfüllen. Von der Embolie unterschieden sie sich darin, daß sie aus kleineren Körnchen oder Tröpfchen bestehen, die nicht selten weiße Blutkörperchen einschließen. In Bezug auf die Entstehung liegen zwei Möglichkeiten vor: entweder ent-

stammen die Körnchenhaufen dem Blutkreislauf oder sind aus den in übermäßiger Menge Lipoid enthaltenden Zellen, bzw. aus den lipoidreichen nekrotischen Herden in die Gefäße gelangt. Die erste Möglichkeit ließe sich mit der infolge Ammoniakwirkung entstandenen Lipämie (FAZEKAS) erklären. Die in den Zellen sichtbaren Vakuolen und vakuolenhaltigen Fettringe sprechen aber eher für die zweite Möglichkeit. Wahrscheinlich können in der NNR Lipoidablagerung und Lipoidmobilisation in gleicher Weise zustande kommen.

Die Untersuchung der Gefrierschnitte im polarisierten Licht ergibt, daß sich in der Rinde neben den einfach lichtbrechenden Lipoiden auch die doppelt lichtbrechenden Lipide (Cholesterin) auffallend vermehrt haben. In größter Menge sind die letzteren in der *Z. fasciculata* zu finden; sehr wenig oder kein Cholesterin-Fett ist in der *Z. reticularis*, etwas mehr in der *Z. glomerulosa* zu sehen. In den lipoidreichen Herden der *Z. reticularis*, bzw. der *Z. fasciculata*, welche verschiedene Grade der Nekrose aufweisen, waren doppelt lichtbrechende Bestandteile niemals zu beobachten, daher waren diese Gebiete von Cholesterinfetten stets frei.

### *Zusammenfassung.*

1. Kaninchen erhielten längere Zeit hindurch täglich oder jeden zweiten Tag je 50—80 ccm einer 0,5 bis 1%-igen  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Lösung. Das Gewicht beider Nebennieren zusammen schwankte zwischen 40 und 142 cg, der mittlere Wert beträgt 78,22 cg (mittlerer Fehler =  $\pm 1,34$ ). Auf Grund der Wahrscheinlichkeitsrechnung bergewichtetes und Lebensalters betrug hingegen das gemeinsame Gewicht beider Nebennieren 20—56 cg, Mittelwert 40 cg (mittlerer Fehler =  $\pm 1,34$ ). Auf Grund der Wahrscheinlichkeitsrechnung beträgt der wahrscheinliche Unterschied zwischen dem Durchschnittsgewicht der Nebennieren behandelter und jenem unbehandelter Tiere 11,62, was besagt, daß es sich hier bestimmt um eine signifikante Differenz handle.

2. Das Durchschnittsgewicht der Nebennieren der mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  behandelten Kaninchen war um nahezu 100% größer als jenes der Kontrolltiere.

3. Die Gewichtszunahme der Nebennieren geht mit der Vergrößerung des Organs einher, was der wesentlichen Verbreiterung der NNR zuzuschreiben ist. Das Nebennierenmark ist nur selten vergrößert, meistens ist es unverändert, mitunter sogar atrophisch.

4. Die histologische Untersuchung im gewöhnlichen und polarisierten Licht ergab, daß sich in allen drei Schichten der NNR, besonders aber in den Zellen der *Zona fasciculata*, die Cholesterin- und Neutralfette wesentlich vermehrt haben. Daneben war auch die Vermehrung der Rindenzellen durch direkte Zellteilung nachzuweisen.

5. In den Nebennieren der längere Zeit hindurch (mehrere Monate) energisch behandelten Kaninchen ist die Entartung und Nekrose der Rindenzellen nachzuweisen. Aus der Verschmelzung nekrotischer Zellgruppen sind Herde entstanden, in denen sich Neutralfette angehäuft haben.

6. Die zugrunde gegangenen Zellen der NNR werden z.T. durch die direkte Teilung der Nachbarzellen ersetzt, z.T. aber bildet sich narbiges Bindegewebe.

### 3. Fett- und Cholesteringehalt normaler und hypertrophischer Nebennieren.

Mit Hilfe der histologischen, im gewöhnlichen und polarisierten Licht ausgeführten Untersuchungen läßt sich der Neutral- und Cholesterinfettgehalt nur schätzungsweise bestimmen. Es erschien jedoch wünschenswert, den Neutral- und Cholesterinfettgehalt der Nebennieren bei den Ammoniaktieren genau zu berechnen. Wir bestimmten daher den Gesamtfett- und Gesamtcholesteringehalt der Trockensubstanz einzelner hypertrophischer Nebennieren auch auf chemischem Wege. Vergleichshalber wurden diese Stoffe auch in den Nebennieren normaler (unbehandelter) Kaninchen ähnlichen Lebensalters und Körpergewichtes bestimmt.

Tabelle 1.

*Gesamtfett- und Cholesteringehalt der Nebennieren der gesunden (Kontroll-) Kaninchen.*

Nr.	Gewicht der beiden Nebennieren cg	Gewicht einer Nebenniere cg	In einer Nebenniere							
			Trockensubst. in		Wassergehalt in		Gesamtfett in		Gesamtcholesterin in	
			cg	%	cg	%	cg	%	cg	%
I	30	15,34	3,93	25,62	11,41	74,38	1,34	34,18	0,43	11,16
II	40	17,76	6,73	37,89	11,03	62,11	2,84	42,21	0,69	10,32
III	42	21,16	5,40	25,52	15,76	74,48	2,34	43,44	0,66	12,14
IV	45	28,03	7,39	26,37	20,64	73,63	2,27	30,75	0,57	7,83
Mittelwert	39,25	20,57	5,86	28,85	14,71	71,12	2,19	37,64	0,58	10,36

Tabelle 2.

*Gesamtfett- und Cholesteringehalt der Nebennieren von Kaninchen nach chronischer Ammoniumhydroxydvergiftung.*

Nr.	Gewicht der beiden Nebennieren cg	Gewicht einer Nebenniere cg	In einer Nebenniere							
			Trockensubst. in		Wassergehalt in		Gesamtfett in		Gesamtcholesterin in	
			cg	%	cg	%	cg	%	cg	%
9	88	37,76	10,72	28,30	27,04	71,61	5,05	47,12	1,74	16,21
24	110	47,49	14,20	29,74	33,29	70,26	6,79	47,84	2,94	20,72
28	134	62,69	30,22	48,16	32,47	51,84	17,59	58,21	7,02	23,24
48	102	49,60	19,26	38,83	30,24	61,17	8,71	45,20	3,81	19,81
Mittelwert	108,5	49,38	18,60	36,28	30,78	63,72	9,53	49,59	3,88	19,99

Zur Bestimmung des Gesamtfett- und Gesamtcholesteringehaltes verwendeten wir den nach dem Verfahren von KUMAGAWA und SUTO angefertigten Nebennierenextrakt. Aus dem Ätherextrakt wurde das Gesamtfett mit Hilfe des oxydimetrischen Mikroverfahrens nach POLLAK, welches auf dem Verfahren von BANG beruht, aus dem anderen Teil des Extraktes das Cholesterin mit Hilfe des kolorimetrischen Verfahrens nach RAEPAPORT und ENGELBERG bestimmt. Die Ergebnisse sind aus den Tabellen 1 und 2 zu ersehen.

Aus obenstehenden Tabellen geht hervor, daß das Gewicht einer Nebenniere der gesunden Kontrolltiere zwischen 15,34 und 28,03 cg, das der Trockensubstanz zwischen 3,93 und 7,39 ( $= 25,52 - 37,89 \%$ ) schwankt, was einem Durchschnittswert von 20,57 cg bzw. 5,86 cg ( $= 28,85 \%$ ) entspricht. Das Gewicht der Nebenniere eines Ammoniaktieres von gleichem Körpergewicht beträgt hingegen 37,73 bis 62,69 cg, d.i. ein Mittelwert von 49,38 cg, jenes der Trockensubstanz 10,72 bis 30,22 cg ( $= 28,39 - 46,16 \%$ ). Mittelwert: 18,60 cg (36,28 %). *Das Gewicht der Trockensubstanz der Nebenniere der Ammoniaktiere beträgt demnach mehr als das Dreifache (das 3,17-fache) jenes der Kontrollen.*

Der Wassergehalt einer Nebenniere beträgt bei den Kontrolltieren 11,03 bis 20,64 cg ( $= 62,11 - 74,48 \%$ ), im Mittel: 14,71 cg ( $= 71,12 \%$ ), bei den Ammoniaktieren hingegen 27,04—33,29 cg ( $= 51,84 - 71,61 \%$ ), im Mittel: 30,78 cg ( $= 63,72 \%$ ). *Der Wassergehalt der hypertrophischen Nebenniere der Ammoniaktiere ist demnach etwa zweimal größer (2,08-mal) als jener der unbehandelten Kontrolltiere.* Die Vermehrung des Wassergehalts der Nebenniere der Ammoniaktiere ist wahrscheinlich auf den größeren Blutgehalt (Hyperämie) zurückzuführen.

Aus diesen Ergebnissen geht hervor, daß die Gewichtszunahme der Nebenniere der Ammoniaktiere — was die absoluten Werte anbelangt — auf die Vermehrung sowohl des Wassergehaltes wie auch der Trockensubstanz zurückzuführen ist, wobei aber die Trockensubstanz in stärkeren Maße vermehrt ist, als der Wassergehalt.

Die chemische Untersuchung der Trockensubstanz der Nebennieren ergab: Kontrolltiere, *Gesamtfettgehalt* einer Nebenniere 1,34—2,84 cg ( $= 30,35 - 43,44 \%$ ), im Durchschnitt 2,19 cg ( $= 37,64 \%$ ); Ammoniaktiere: 5,05—17,59 cg ( $= 45,20 - 58,21 \%$ ), Mittelwert 9,53 cg ( $= 49,59 \%$ ). *Der Gesamtfettgehalt der Nebenniere der Ammoniaktiere (absolute Werte) beträgt demnach auf Grund der Mittelwerte etwa 4,5mal (4,30mal) mehr als normalerweise.*

In Bezug auf den Cholesteringehalt war der Unterschied zwischen behandelten und unbehandelten Tieren noch größer. Kontrolltiere: *Gesamtcholesteringehalt* einer Nebenniere 0,42—0,69 cg ( $= 7,83 - 12,14 \%$ ), im Mittel 0,58 cg ( $= 10,36 \%$ ); Ammoniaktiere: 1,74—7,02 cg ( $= 16,21 - 23,24 \%$ ), im Mittel: 3,88 cg ( $= 19,99 \%$ ). Dies besagt, *daß der Cholesteringehalt der hypertrophischen Nebenniere der Ammoniakkaninchen etwa 6,5mal (6,68mal) größer ist als der Cholesteringehalt der Nebenniere normaler Kaninchen.*



Abb. 1. In der ersten und dritten Reihe die Nebennieren der Ammoniak-Kaninchen, deren Gewicht 85, 85, 88, 94, 110, 100, 87, 87, 142, 108 cg beträgt; unter diesen — in der zweiten und vierten Reihe die entsprechenden Kontrollen: 30, 42, 40, 39, 23, 35, 42, 36, 46, 42 cg. Die Nebennieren der Ammoniak-Tiere sind bedeutend größer als jene der Kontrollen. Von dem letzten Nebennierenpaar der 3. Reihe ist die linke infolge der schrumpfenden Narben napfförmig gekrümmt.

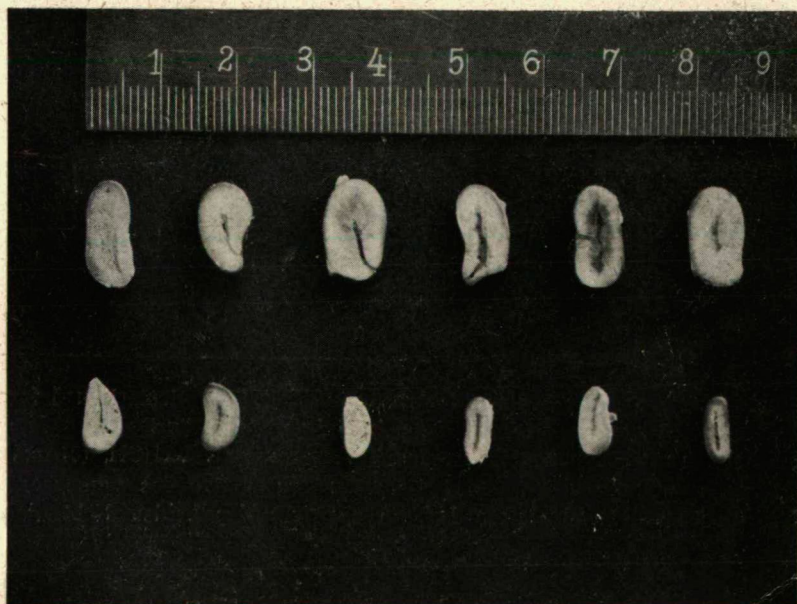


Abb. 2. Obere Reihe: Querschnitt der Nebennieren der Ammoniaktiere, untere Reihe dasselbe bei entsprechenden Kontrolltieren. Deutliche Verbreiterung der Rinde bei den Ammoniaktieren.



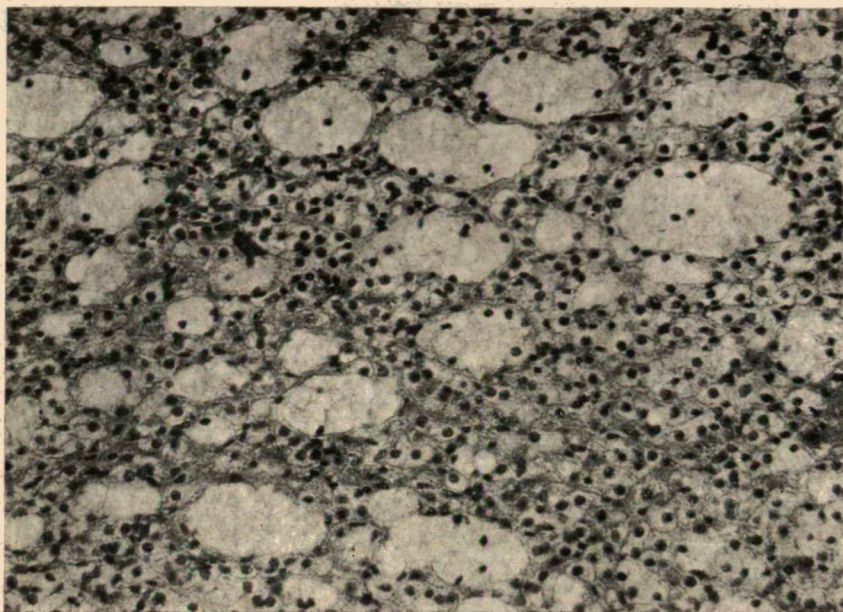


Abb. 3. Zahlreiche kleinere und größere nekrotische Herde in der Zona reticularis nach einer 7 Monate dauernden  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Vergiftung (30-mal je 50 ccm einer  $\frac{1}{2}$  %igen Ammoniaklösung) Gewicht der beiden Nebennieren zusammen 142 cg.

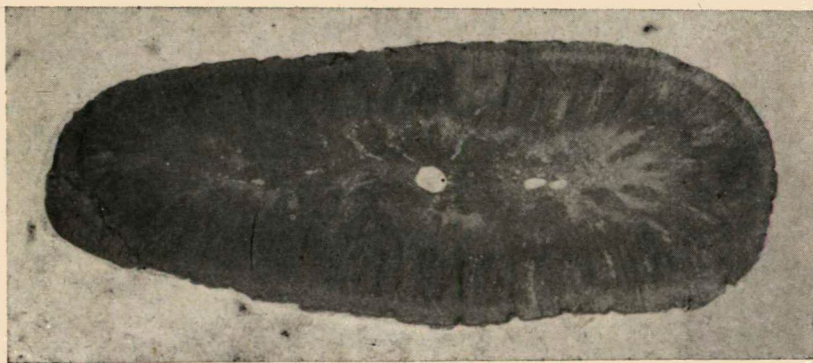


Abb. 4. Zahlreiche Narben und Nekrosen in der Zona reticularis und fasciculata der NNR; an der Oberfläche zahlreiche narbige Einziehungen. Marksubstanz fast vollkommen geschrumpft. Vergiftung mit  $\text{NH}_4\text{OH}$ , (81-mal je 50 ccm zweier Lösungen von 1 und 2 %; von Beginn des Versuches an blieb das Tier 17 Monate am Leben.) Gewicht der beiden Nebennieren 180 cg.

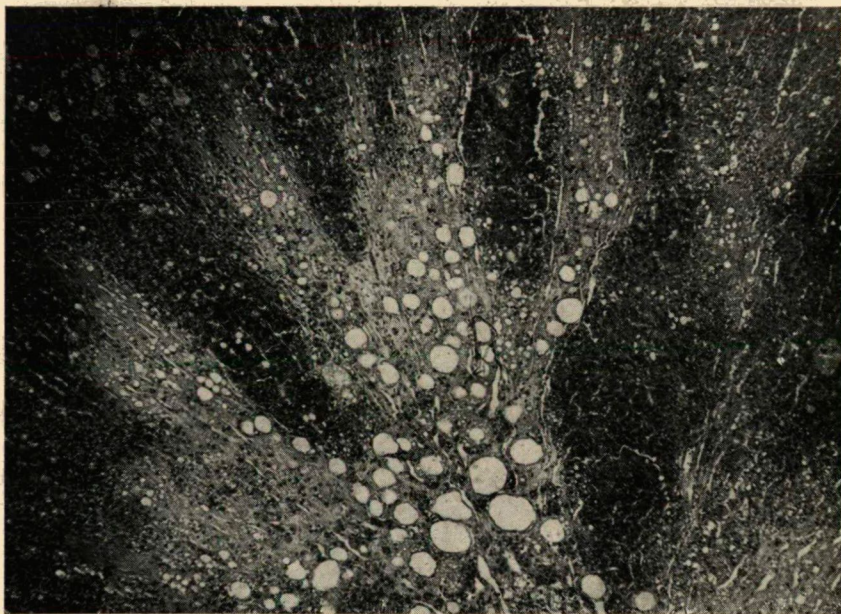


Abb. 5. Dasselbe wie Abb. 4 bei stärkerer Vergrößerung. Aus der *Z. reticularis* strahlenförmig in die *Z. fasciculata* dringendes Narbengewebe und Nekrosen. Die rundlichen Höhlen sind mit Neutralfett gefüllt (in den mit Sudan III. gefärbten Schnitten sichtbar); sie entsprechen einem fortgeschrittenen Stadium der auf Abb. 3, sichtbaren nekrotischen Herde. An diesen Stellen ist von den zugrunde gegangenen Rindenzellen nichts mehr zu sehen.



### **Zusammenfassung.**

1. Die Gewichtszunahme der hypertrophischen Nebenniere der Ammoniakkaninchen ist die Folge der Vermehrung der Trockensubstanz und des Wassergehaltes. Die Trockensubstanz im Verhältnis stärker vermehrt als der Wassergehalt. Die Vermehrung der Trockensubstanz der Nebennieren ist in erster Linie auf die Vermehrung des Fett- und Cholesteringehaltes zurückzuführen. Der Fettgehalt der hypertrophischen Nebennieren ist etwa 4,5mal, der Cholesteringehalt etwa 6,5mal größer als bei normalen Tieren.

2. Durch die chemische Untersuchung erfahren demnach die Ergebnisse sowohl der histologischen wie auch der Untersuchung im polarisierten Licht, eine zahlenmäßige Bestätigung, in dem Sinne, dass in der NNR der Ammoniaktiere eine Vermehrung des Fett- und Cholesteringehaltes stattfindet.

### **4. Blutdruck der Kaninchen mit hypertrophischer Nebenniere.**

Nach dem bisher Gesagten muß man sich fragen, welche Wirkung die durch Ammoniakbehandlung erzielte hochgradige NNR-Hypertrophie auf die Funktion des Organs ausübt. Aus der menschlichen Pathologie ist bekannt, daß die Hypertrophie der NNR u.a. auch mit der Erhöhung des Blutdruckes einhergeht (z.B. bei der Nebennierenform des Hirsutismus). Nach RÉGNIER und SIMONNET kann man bekanntlich mit dem Extrakt der NNR auch experimentell eine Blutdruckerhöhung erzielen. GERLEI behandelte Versuchstiere lange Zeit hindurch mit Thyroxin und erreichte dadurch eine Vergrößerung der Nebennieren; zugleich stellte sich Erhöhung des Blutdruckes ein, woraus GERLEI auf die gesteigerte Funktion der Nebenniere schloß.

In Anbetracht dieser Tatsachen untersuchten wir den *Blutdruck* der Ammoniaktiere mehrere Monate hindurch systematisch, um auf diese Weise die Funktion der NNR zu überprüfen. Der Blutdruck wurde mit dem Gerät nach GRANT und ROTSCILD an der Zentralarterie des Kaninchenohres bestimmt. Systematisch wurde der Blutdruck bei 10 Kaninchen gemessen, bei weiteren 5 Tieren erst nach längerer Behandlung und nur einigemale. Bei den 10 Kaninchen betrug der Blutdruck von der Behandlung — auf Grund wiederholter Bestimmungen — 60—74 Hg/mm. Bei einzelnen Tieren fanden sich Schwankungen von 6—10 Hg/mm. Die Angaben im Schrifttum über den Blutdruck gesunder Kaninchen gehen stark auseinander. Die bekanntesten Ergebnisse sind folgende: GRANT und ROTSCILD 79—90, KOCH und KOLLER 95 im Durchschnitt, BEHRENS (an der Carotis) 90, (am Ohr) 40, KURAYA (Ohr) 35—40 und GERLEI (Ohr) 68—88 Hg/mm. Diese großen Unterschiede mahnen bei der Bewertung des Blutdruckes der Kaninchen zu größter Vorsicht. Um einheitliche Werte zu erhalten, ist es notwendig stets dasselbe Gerät zu benutzen und für den gebrauchsfähigen Zustand desselben zu sorgen. Manche Forscher halten die Denervierung der Ohrmuschel für notwendig; wir erhielten auch ohne diesen Eingriff recht verlässliche Ergebnisse.



Aus den Untersuchungen mehrerer Forscher (siehe bei TRENDELENBURG in Handbuch von HEFFTER) ist seit langem bekannt, daß der Blutdruck der Kaninchen nach der i.v. Injektion von Ammoniumsalzen (etwa 15 mg  $\text{NH}_4$  je kg) zunächst stark sinkt, wobei sich der Puls nach der anfänglichen Beschleunigung wesentlich verlangsamt. In wenigen Sekunden kommt es jedoch bei unverändert verlangsamt Pulse unter wellenförmigen Blutdruckschwankungen zu einem Anstieg des Blutdrucks über den Normalwert (EDMUNDS, LANGE, FUNKE und DEAHNA). Die Blutdrucksenkung und Pulsverlangsamung soll nach FORMÁNEK in erster Linie auf Reizung des Vaguszentrums beruhen, denn nach der beiderseitigen Durchtrennung des Vagus bleiben beide Erscheinungen aus, oder es kommt nur zu einer geringen Blutdrucksenkung ohne Verlangsamung des Pulses. EDMUNDS konnte hingegen zeigen, daß die durch Ammoniak erzeugte Blutdrucksenkung durch Atropin- oder Nikotininjektionen (Vaguslähmung) nicht beeinflusst werde, was also gegen die Rolle des Vagus spräche. Da sich die aus den Venen der verschiedenen Organe ausströmende Blutmenge anlässlich der Ammoniakblutdrucksenkung nicht vermehrt, schreibt FORMÁNEK den Blutgefäßen bei der sich infolge der Vagotonie einstellenden mäßigen Blutdrucksenkung keine besondere Rolle zu und nimmt vielmehr eine direkte hemmende Wirkung auf die Herzmuskulatur an. Im Gegensatz zu dieser Auffassung steht der Befund EDMUNDS', der während der Blutdrucksenkung die Erweiterung der Splanchnikusgefäße beobachten konnte. Die sich auf Ammoniak einstellende Blutdruckerhöhung soll nach VON DER HELM sogar das Vierfache des Anfangswertes erreichen und nach der Vagusausschaltung noch höhere Grade annehmen können. Das Steigen des Blutdruckes ist nach LANGE von der Krampfwirkung des Ammoniaks unabhängig, da es auch am kurarisierten Tier eintritt. Der Blutdruckanstieg scheint nach dem Stand unseres heutigen Wissens von mehreren Faktoren abzuhängen. Man nimmt unter anderem an, daß das vasomotorische Zentrum im verlängerten Mark auf die Einwirkung des Ammoniaks in einen gesteigerten Reizzustand gerät, was LANGE und FORMÁNEK dadurch als erwiesen sehen, daß nach Ausschaltung des vasomotorischen Zentrums die blutdrucksteigernde Wirkung des Ammoniaks schwächer wird. Durch die Ausschaltung des vasomotorischen Zentrums im verlängerten Mark wird jedoch der Blutdruckanstieg nicht vollkommen unterbunden. Das Steigen des Blutdruckes bleibt nur dann vollkommen oder fast vollkommen aus, wenn zugleich auch das Gefäßzentrum des Rückenmarks — das durch Ammoniak offenbar ebenfalls gereizt wird — zerstört worden ist. Setzt man (nach FRÖLICH und MORITA) das freigelegte Gehirn und Rückenmark des Frosches der Wirkung des Ammoniakgases aus, so kommt es auf dem Gebiete der Splanchnici zu einer starken Gefäßverengung.

Nach dem Aufhören der Pulsverlangsamung, oder noch mehr nach vorhergegangener Atropininjektion, konnte man auf dem Höhepunkt der Blutdruckerhöhung die Beschleunigung des Pulses beobachten. Diese ist aber geringer oder bleibt ganz aus, wenn vorher das Halsmark zerstört oder das Ganglion stellatum entfernt wurde. Diese Erscheinung beruht demnach in der Hauptsache auf

Reizung des Akzeleratorenzentrums, dessen Effekt sich infolge der direkten Wirkung auf das Herz verstärkt (FORMÁNEK). Man konnte beobachten, daß alle diese Erscheinungen bei Anwendung einer nicht tödlichen Ammoniakmenge in wenigen Minuten ablaufen. Nach geringeren Mengen von Ammoniumsalzen (z. M. 10 mg/kg Ammoniumkarbonat bei Kaninchen) bleibt die anfängliche Blutdrucksenkung aus und es stellt sich sofort eine geringere Blutdruckerhöhung ein (BACKMANN, MENEGUZZI). Nach HYDE wird der Blutdruck des Rochens durch eine geringe Menge Salmiak erhöht, durch eine große Menge vermindert. Nach MAGNUS werden die Gefäße der isolierten Katzenlunge durch ammoniakhaltiges Blut erweitert. Nach Einatmen konzentrierten Ammoniakgases wurde ebenfalls Verlangsamung des Pulses und Erhöhung des Blutdruckes — neben der gleichzeitigen Verengung der Blutgefäße — beobachtet.

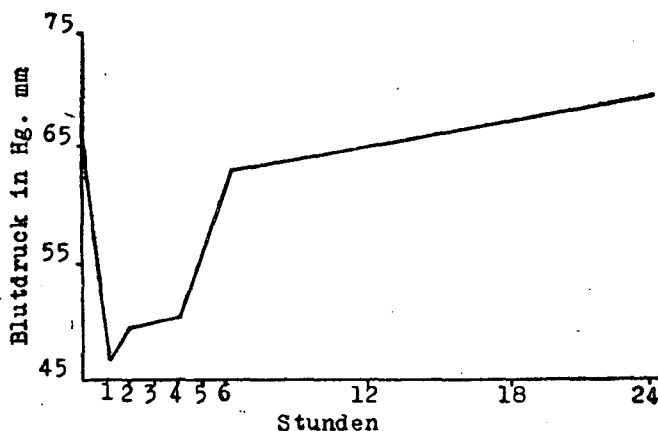


Abb. 6. Blutdrucksenkung zu Beginn des Versuches unmittelbar nach der peroralen Verabreichung von 50 ccm  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Ansteigen des Blutdruckes bis zum Anfangswert in etwa 6 Stunden.

Alle diese Feststellungen beziehen sich auf i. v. verabreichte Ammoniumsalze oder eingeatmetes Ammoniakgas. Wir konnten aber im Schrifttum keinerlei Anhaltspunkte dafür finden, ob der Blutdruck auch durch das in den Magen gebrachte  $\text{NH}_4\text{OH}$  in ähnlicher Weise beeinflusst werde. Unsere Versuche unterscheiden sich demnach von den bisher erwähnten nicht nur durch die chemische Form des verabreichten Ammoniaks oder die Art der Verabreichung, sondern auch dadurch, daß wir statt der Wirkung einer einmaligen Dosis, die Wirkung lange Zeit verabfolgter, allmählich ansteigender, verhältnismäßig großer Dosen verfolgen konnten. Damit wurde erreicht, daß der Organismus der Versuchstiere wiederholt und lange Zeit hindurch unter Ammoniakwirkung stand, da Ammoniak aus dem Magen-Darmtrakt — im Gegensatz zur intravenösen Einverleibung — langsamer in den Blutkreislauf gelangt.

Im Laufe unserer Untersuchungen trat nach den ersten Ammoniakgaben stets eine Blutdrucksenkung geringeren oder höheren

Grades auf. Diese anfängliche Blutdrucksenkung erreichte bei den einzelnen Tieren verschiedene Grade und betrug durchschnittlich 20—30 Hg/mm; sie trat 5—10 Min. nach der ersten Ammoniakdosis auf; war in 2 Stunden noch in jedem Fall, in schweren Fällen (größere Dosis) auch noch 4—5 Stunden nach der Vergiftung nachweisbar und hörte erst in 6—7 Stunden vollkommen auf. Eine anfängliche Blutdruckerhöhung konnten wir — im Gegensatz zu anderen Ergebnissen — bei unserer Versuchseinrichtung niemals beobachten. Die Tatsache, daß wir zu Beginn der Vergiftung stets nur eine Senkung des Blutdruckes fanden, ist offenbar damit zu erklären, daß wir stets mit größeren Ammoniakmengen arbeiteten, als die anderen Forscher, die eine anfängliche Erhöhung des Blutdruckes feststellten. Dieses stimmt vollkommen mit der Beobachtung HYDES überein: wie oben erwähnt, konnte er bei Rochen durch große Salmiakmengen Blutdrucksenkung, durch geringe Mengen Blutdruckerhöhung hervorrufen. In bezug auf die Ursache der durch Ammoniak bewirkten Blutdrucksenkung schließen wir uns der Auffassung EDMUNDS' an, der die Ursache in der Erweiterung der Splanchnikusgefäße sieht; bei der Obduktion zahlreicher, an akuter Ammoniakvergiftung verendeter Kaninchen fanden auch wir stets hochgradige Hyperämie der Bauchhöhle. Diese kann allerdings auch mit der im Magen ausgeübten örtlichen Wirkung zusammenhängen.

Die erwähnte Erscheinung steht auch im vollen Einklang mit der Feststellung von MAGNUS, wonach das Ammoniakion auf die Gefäße überlebender Organe erweiternd wirkt. Nachdem 1—2 Wochen hindurch Ammoniak verabfolgt worden war, konnten wir beobachten, daß die Blutdrucksenkung verhältnismäßig rascher aufhörte als zu Beginn der Versuchsreihe. Später nahm auch der Grad der Blutdrucksenkung ab, so daß sie bei fortgeschrittenen Versuchen kaum 8—15 Hg/mm betrug und in 1—2 Stunden zu den Anfangswerten zurückkehrte. Es hatte den Anschein, daß die Tiere sich an Ammoniak gewöhnt hatten und nun schwächer als zu Beginn des Versuches reagierten. Nach der Erhöhung der Dosis wurde die Blutdrucksenkung wieder ausgeprägter (20—30 Hg/mm), wurde aber die Verabreichung des Ammoniaks — nunmehr in der größeren Dosis — weiter fortgesetzt, so kam es in 2—3 Wochen abermals zu derselben Erscheinung. Nach der 2—3 Monate lang anhaltenden Ammoniakverabreichung konnten wir bei einigen Kaninchen folgendes feststellen: 6—8 Stunden nachdem die anfängliche Blutdrucksenkung aufgehört hatte, stieg der Blutdruck über den Anfangswert, mitunter auch erst am nächsten Tage. Diese Blutdruckerhöhung betrug anfangs 10—20 Hg/mm, nach der Behandlung von mehreren (6—8 Monaten) höchstens 30 Hg/mm. Unter den 10 systematisch untersuchten Kaninchen fanden wir in 8 Fällen eine 10—30 Hg/mm betragende Blutdruckerhöhung der beschriebenen Art und nur in 2 Fällen blieb der Blutdruck unverändert. Zu betonen ist, daß in den 8 Fällen der Blutdruck niemals 95 Hg/mm überstieg. Bei 2 — von den 8 — Kaninchen war der Anfangswert von 62 bzw. 65 Hg/mm nach der 7 Monate dauernden Ammoniakbehandlung auf 90 Hg/mm gestiegen und blieb etwa 2 Monate hindurch bis zur Tötung des Tieres nahezu unverändert auf dieser Höhe. Das Gewicht der beiden Nebennieren betrug bei diesen 8 Kaninchen: 74, 79,

80, 88, 102, 107, 108 und 134 cg, sie waren demnach stets schwerer als normalerweise. Auch in den beiden Fällen, wo es nicht zur Erhöhung des Blutdruckes gekommen war, betrug das Gewicht der Nebennieren 80 und 87 cg, war also hier erhöht. Das eine dieser beiden letzteren Tiere verendete am 29. Tag der Versuchsreihe, nachdem wiederholt Krämpfe mit Bewußtlosigkeit aufgetreten waren, von denen es sich stets wieder erholt hatte, was für die entsprechende Intensität der Vergiftung spricht. Das zweite Tier blieb 8,5 Monate von Beginn des Versuches an am Leben. Während dieser Zeit war es zwar niemals zur Erhöhung des Blutdruckes gekommen, dieser sank aber auch niemals stärker als 10 Hg/mm u. zw. von 70 auf 60 Hg/mm. Zu erwähnen ist noch, daß auch bei jenen Kaninchen, bei denen sich Blutdruckerhöhung eingestellt hatte, in der letzten Zeit der Behandlung mitunter nach den einzelnen Ammoniakgaben eine geringere Blutdrucksenkung zu beobachten war. Es kam dabei zu Senkungen von 80–95 Hg/mm auf 60–70 Hg/mm. In 2 Fällen sank der Blutdruck allmählich von 82 bzw. 87 Hg/mm auf 40 bzw. 50 Hg/mm in den Wochen vor dem Tode. Das Gewicht der Nebenniere dieser beiden Tiere betrug 79 bzw. 88 cg; in der NNR fanden sich Anzeichen einer stärkeren Zerstörung. Das Verhalten des Blutdruckes ist aus den Abbildungen 6 und 7 zu ersehen.

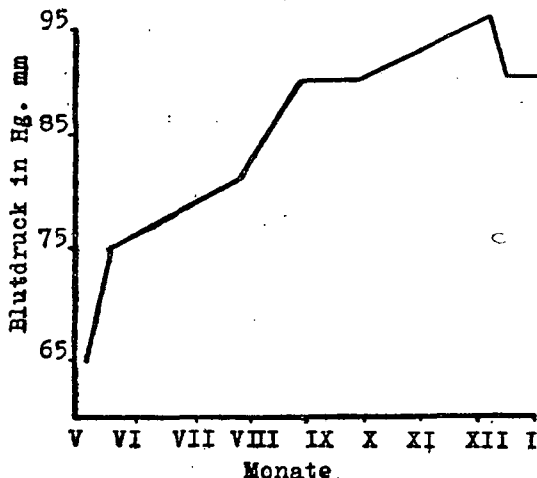


Abb 7. Verlauf der Blutdruckerhöhung während der 9,5 Monate dauernden Behandlung mit  $\text{NH}_4\text{OH}$ ; 106-mal je 50–80 cmm der  $\frac{1}{2}$  %-igen Lösung. Gewicht beider Nebennieren zusammen 80 cg.

Unsere Blutdruckmessungen zeigen demnach, daß auf die Einwirkung einer peroral verabreichten, verhältnismäßig großen Menge von  $\text{NH}_4\text{OH}$  der Blutdruck anfangs stets sinkt und niemals über den Normalwert steigt. Parallel mit der Gewöhnung an das Gift nimmt diese anfängliche Blutdrucksenkung allmählich ab, bzw. hält sie kürzere Zeit an, um mit der neuerlichen Erhöhung der verabreichten Giftmenge wieder deutlicher in Erscheinung zu treten und länger bestehen zu bleiben. Nach der mehrere Monate hindurch fortgesetzten Ammoniakvergiftung steigt der Blutdruck um 10–30

Hg/mm über den Anfangswert. Nach der neuerlichen Erhöhung der Dosis kommt es auch jetzt wieder zu einer geringeren oder stärkeren Senkung — 10—35 Hg/mm — des Blutdruckes, die aber meistens kürzere Zeit anhält, als zu Beginn des Versuches; hierauf setzt eine neuerliche Erhöhung desselben ein.

Wie oben erwähnt, konnte EDMUNDS nach der i. v. Verabreichung von Ammoniumsalzen bei den Versuchstieren zur Zeit der Blutdrucksenkung die Erweiterung der Gefäße des Splanchnikusgebietes beobachten. Bei den an akuter Ammoniakvergiftung verendeten Kaninchen fanden auch wir stets eine hochgradige Hyperämie in der Bauchhöhle; durch diese Erscheinung wird die anfängliche Blutdrucksenkung — gewisser Fälle — genügend erklärt. Da wir im Vergleich zu anderen Forschern (15 mg/kg) bedeutend größere Ammoniakmengen (etwa 100 mg/kg und noch mehr) verwendet hatten, war natürlich anfangs die Wirkung desselben auch stärker und hielt länger an. Für die sich im weiteren Verlauf der chronischen Vergiftung einstellende Blutdruckerhöhung kann eine Erklärung in verschiedener Richtung gesucht werden. BALÓ stellte fest, daß bei Kaninchen infolge der chronischen Ammoniakvergiftung eine Arteriosklerose vom Adrenalintypus auftreten kann. Was die Blutdruckerhöhung anbelangt, darf man annehmen, daß die Hypertrophie der NNR einen Einfluß auf die Adrenalinbildung ausübe. Der Umstand, daß in den Fällen mit terminaler Blutdrucksenkung in der NNR histologisch stets eine hochgradige Zerstörung (nekrotische Herde, Narben usw.) nachzuweisen war, weist darauf hin, daß die Funktion der NNR bei der Erhaltung des Blutdruckes eine wichtige Rolle spiele. Für die Richtigkeit dieser Annahme spricht ferner auch noch die Tatsache, daß bei den Kaninchen, deren Blutdruck stets erhöht geblieben war, in den Nebennieren niemals tiefgreifende Veränderungen wurden.

### *Zusammenfassung.*

1. Auf die verabreichten  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Mengen kam es unmittelbar nach der Vergiftung anfangs stets zur Blutdrucksenkung. Diese Senkung dauerte anfangs 2—6 Stunden und betrug 20—30 Hg/mm. Im weiteren Verlauf der Behandlung erreichte die Blutdrucksenkung allmählich geringere Grade und hielt kürzere Zeit an. Nach der Erhöhung der Ammoniakdosis wurde die Senkung wieder ausgeprägter und dauerte länger. Nach der einige Monate dauernden Behandlung hörte die anfängliche Senkung des Blutdruckes auf, es stellte sich eine Erhöhung ein und der Blutdruck verblieb ständig 10—30 Hg/mm über dem Ausgangswert. In einzelnen Fällen sank der Blutdruck nach mehrmonatlicher Behandlung allmählich unter den Anfangswert (z. B. auf 40 Hg/mm), schließlich verendeten diese Tiere nach der mehrere Wochen anhaltenden Blutdrucksenkung.

2. In den Nebennieren der unter den Erscheinungen der Blutdrucksenkung verendeten Tiere sind ausgebreitete Zerstörungen (Nekrosen, Narben usw.) nachzuweisen. In den Nebennieren jener Tiere hingegen, bei denen der Blutdruck stets erhöht geblieben war, waren derartige Zerstörungen niemals nachzuweisen.

3. Die anfängliche Blutdrucksenkung ist in Übereinstimmung mit EDMUNDS auf die im Gebiete der Splanchnici auftretende

Hyperämie zurückzuführen. Die später auftretende und bleibende Blutdruckerhöhung läßt sich mit der *Hyperfunktion*, die prämortale dauernde Blutdrucksenkung mit der *Hypofunktion der Nebennieren* erklären.

## 5. Änderung des Körpergewichtes der Kaninchen mit hypertrophischer Nebenniere.

Im Laufe der protrahierten  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Behandlung wurde das Körpergewicht der Versuchstiere wöchentlich geprüft. Das Körpergewicht der meisten Kaninchen sank zu Beginn des Versuches 2—3 Wochen hindurch in stärkerem oder geringerem Maße, um sich in den folgenden Wochen oder Monaten allmählich zu erhöhen; erst wenige Wochen vor dem Tode kam es wieder zu einer Senkung. Eine stärkere Gewichtssenkung war zu Beginn des Versuches nur

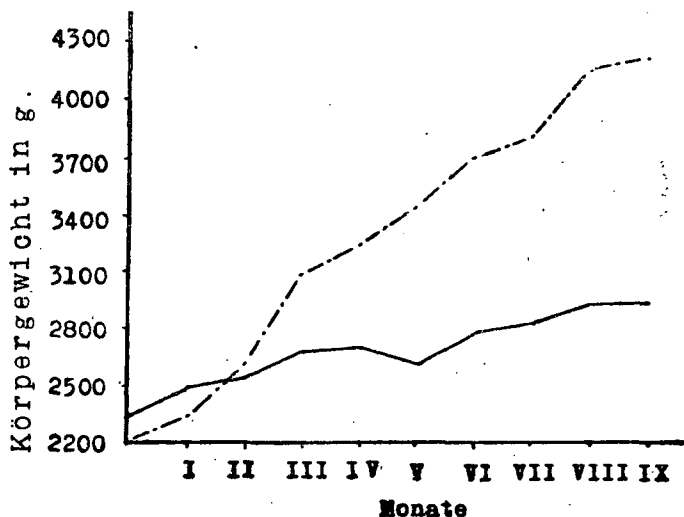


Abb. 8: — — — : = Zunahme des Körpergewichtes des Kaninchens bei dauernder aber mäßiger  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Behandlung. Während der 9 Monate langen Behandlung erhielt das Tier in jedem zweiten Monat um 10 ccm steigenden Mengen und eingeschalteten Zwischenpausen jeden zweiten Tag 50—80 ccm der 0,5%  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Lösung durch die Magensonde; insgesamt 106-mal. In 9 Monaten vermehrte sich das Körpergewicht des Tieres insgesamt um 2000 g. Tötung des Tieres durch Luftembolie. Gewicht beider Nebennieren 102 cg; die Rinde der Nebennieren ist sehr lipoidreich; in der Zona reticularis bloß wenige kleine nekrotische Herde. Beträchtliche Vermehrung des abdominalen und subkutanen Fettgewebes (1200 g).

: — : = Erhöhung des Körpergewichtes des unbehandelten Kontrollkaninchens gleichen Anfangsgewichts bei sonst gleicher Nahrung. Gesamtgewichtszunahme 650 g. Gewicht beider Nebennieren 36 cg; die Rinde enthält mäßig viel Lipoid (subkutanen und abdominales Fettgewebe zusammen 220 g).

bei jenen Tieren zu beobachten, welche anfangs häufiger (täglich) und in verhältnismäßig größeren Dosen Ammoniak erhalten hatten. In mehreren (13) Fällen blieb die nach der anfänglichen Gewichtsabnahme aufgetretene, allmählich ansteigende Gewichtszunahme bis zum Ende bestehen. Diese Gewichtszunahme betrug in einzelnen Fällen sogar 850—2000 g (s. Abb. 8).

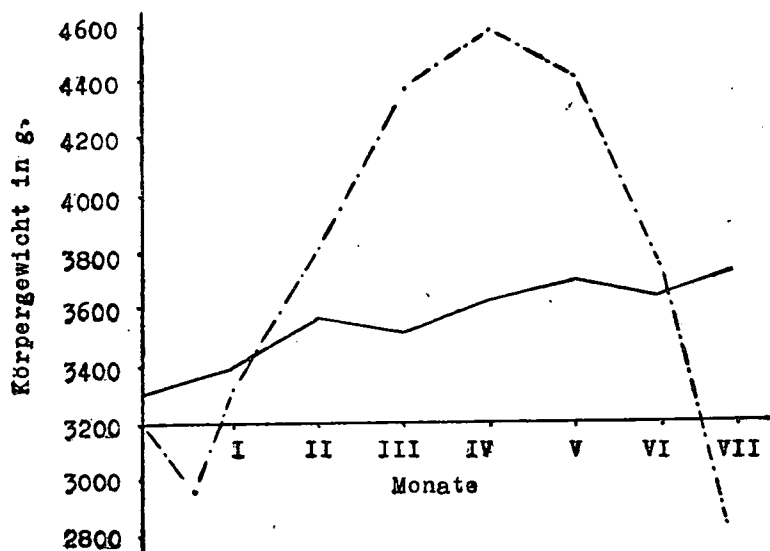


Abb. 9. : — : — : = Änderung des Körpergewichts des Kaninchens bei stärkerer  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Behandlung. Während der 7 Monate des Versuchs erhielt das Tier in einer monatlich um 10 ccm steigenden Dosis jeden zweiten Tag, im 6. Monat täglich 50—80 ccm der 0,5%igen  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Lösung durch die Magensonde, in insgesamt 104 Dosen. Im 7. Monat keine Behandlung. In den beiden ersten Wochen der Behandlung 130 g Gewichtsabnahme, dann 4 Monate hindurch allmähliche Zunahme (1400 g), schließlich in den letzten 2 Monaten ständige Gewichtsabnahme. (1700 g). Tötung durch Luftembolie. Gewicht der beiden Nebennieren 79 cg. Die NNR ist lipoidreich, in der Zona reticularis und fasciculata zahlreiche größere nekrotische Herde und Bindegewebevermehrung. Subkutanes Fettgewebe vollkommen verschwunden, in der Bauchhöhle kaum 50 g Fettgewebe.

: — : — : = Kontrollkaninchen ähnliches Anfangsgewicht und Alter, gleiche Ernährung, keine Behandlung; Gewichtszunahme in 7 Monaten 325 g. Gewicht beider Nebennieren 41 cg. Histologischer Bau der Nebennieren normal, in der Rinde Lipoid in mäßiger Menge. Subkutanes und abdominales Fettgewebe 200 g.

Bei der Obduktion der Tiere mit wesentlicher Gewichtszunahme fanden wir durchwegs auffallend stark vergrößerte (80—134 cg) Nebennieren, sowie große Mengen Fettgewebes in der Umgebung der Nieren, im Mesenterium, unter dem Perikard, ferner auch unter der Haut der Bauchwand und des Rückens. Bei den unbehandelten Kontrollen war diese hochgradige Fettablagerung niemals zu finden. Die Zunahme des Körpergewichtes war besonders dann auffallend,

wenn die Tiere nach Abschluß der länger dauernden Behandlung mehrere Tage hindurch keinen Ammoniak erhalten hatten. Meist konnten wir folgendes Verhalten beobachten: war die Behandlung auf 2—3 Wochen unterbrochen worden, trat zunächst eine 1—2 Wochen dauernde mäßige Senkung des Körpergewichtes auf, das erst wieder später zu steigen begann.

In jenen (12) Fällen, in denen das Körpergewicht wenige Wochen vor dem Tode allmählich abgenommen hatte (Abb. 9), waren die Nebennieren zwar auch vergrößert, doch konnten an der Oberfläche mitunter schon mit freiem Auge narbige Einziehungen wahrgenommen werden. Histologisch fanden sich hier in der NNR, besonders in der *Zona reticularis*, Bindegewebevermehrung, Narbenbildung, ferner die geringere oder stärkere Atrophie, fettige Entartung und Nekrose der NNR-Zellen. Infolge der starken prä-mortalen Gewichtsabnahme sank das Körpergewicht dieser Kaninchen oft weit unter den Anfangswert. In den Fällen mit ununterbrochener Gewichtszunahme kam es zur starken Verbreiterung der NNR, besonders der *Zona fasciculata*, und zu außerordentlichem Lipoidreichtum. In der ebenfalls verbreiterten und lipoidreichen *Zona reticularis* findet sich entweder keine oder verhältnismäßig nur wenig fettige Entartung und Nekrose.

Wie aus der menschlichen Pathologie bekannt, ist bei den mit Hyperfunktion der NNR einhergehenden Erkrankungen (z. B. Hirsutismus) recht häufig gesteigerte Fettablagerung bzw. Fettsucht zu beobachten. Bei den mit der Hypofunktion der NNR zusammenhängenden Krankheiten hingegen (z. B. Addison) ist bedeutende Abmagerung zu beobachten. Durch die Exstirpation der Nebennieren konnte man bei Tieren auch bisher die experimentelle Abmagerung erzielen, das Gegenteil — die Fettsucht — konnte bishen auf dem Versuchswege noch nicht hervorgerufen werden.

Aus der bei den Versuchstieren beobachteten Blutdruckerhöhung und Gewichtszunahme, bzw. Verfettung darf man darauf schließen, daß die infolge der  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Behandlung hypertrophisch gewordene NNR eine im Verhältnis zur normalen gesteigerte Funktion ausübt. Die Blutdruckerhöhung und Gewichtszunahme sind demnach der Hyperfunktion der hypertrophischen NNR zuzuschreiben. Zu der Frage, ob die mit der Hypertrophie der NNR zusammenhängende Blutdruckerhöhung nur die Folge der Hyperfunktion der NNR darstelle, oder ob dabei auch eine Änderung der Adrenalinbildung eine Rolle spiele, wollen wir heute noch nicht Stellung nehmen.

Bei den energischer behandelten Tieren war eine Gewichtsabnahme und zugleich mitunter eine Blutdrucksenkung zu beobachten; diese Erscheinungen dürften mit der Hypofunktion der NNR zusammenhängen. Diese Hypofunktion läßt sich mit den in der NNR histologisch nachweisbaren Veränderungen (Entartung, Nekrose, Zellenuntergang, Vermehrung des Bindegewebes und Bildung von Narbengewebe) genügend erklären.

Wie unsere Untersuchungen ergeben, gibt es zwei Formen der durch die  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Behandlung hervorgerufenen Nebennierenhypertrophie. Die eine ist die durch die verhältnismäßig mildere Behandlung entstandene Hyperfunktions-Hypertrophie, die mit Blutdrucker-



höhung und Gewichtszunahme einhergeht, die andere ist die Hypofunktionshypertrophie, bei der hingegen Blutdrucksenkung und Gewichtsabnahme zu beobachten sind. Im allgemeinen ist im Anfangsstadium der Behandlung die Hyperfunktionshypertrophie zu beobachten; im Verlaufe dieser kommt es zur ausgebreiteteren Zerstörung der Rindenzellen und als Folge derselben zur Hypofunktionshypertrophie.

### *Zusammenfassung.*

1. Das Körpergewicht der längere Zeit hindurch mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  behandelten Kaninchen läßt zu Beginn der Behandlung 2–3 Wochen lang eine geringere oder stärkere Senkung erkennen, um in den nächsten Monaten allmählich über den Ausgangswert zu steigen. Die Gewichtszunahme betrug in einzelnen Fällen 850–2000 g. Bei mehreren (13) Tieren blieb die Gewichtszunahme bis ans Ende des Versuches bestehen, bei anderen (12) stellte sich wenige Wochen vor dem Tode eine allmählich fortschreitende Gewichtsabnahme ein. Bei den letzteren sank das Körpergewicht zur Zeit des Todes tief unter den Ausgangswert.

2. Bei den Tieren mit prämortaler Gewichtsabnahme war in den Nebennieren ausgebreitete NNR-Zerstörung nachzuweisen, die sich in zahlreichen nekrotischen Herden und als Folge dieser in der Vermehrung des Bindegewebes und in Narbenbildungen äußerte. In den Nebennieren der Tiere, die ständig Gewichtszunahme aufwiesen, waren nekrotische Herde entweder gar nicht oder nur in sehr geringer Zahl und Ausbreitung zu finden, Narbenbildungen waren niemals zu beobachten.

3. Die ständig bleibende Gewichtszunahme wird mit der Hyperfunktion, die prämortale Gewichtsabnahme mit der Hypofunktion der NNR erklärt.

## **6. Ursache der Nebennierenhypertrophie.**

GERLEI beschreibt die NNR-Hypertrophie nach protrahierter Thyroxinbehandlung, erwähnt aber in seiner Abhandlung weder die in der NNR entstehenden sog. Paraxanthomzellen noch die nekrotischen Herde. Unserer Erfahrung nach zeigt die Nebennierenhypertrophie der Thyroxinkaninchen denselben Charakter wie jene der Ammoniaktiere. Es darf daher angenommen werden, daß sie auf dieselbe Weise entstehe wie die letztere. Wenn man also mit Hilfe einer so einfachen Verbindung, wie es  $\text{NH}_4\text{OH}$  ist, eine Nebennierenhypertrophie desselben Charakters hervorrufen kann, wie mit Thyroxin, erscheint es zumindest unwahrscheinlich, daß die durch Thyroxin erzeugte Nebennierenhypertrophie einer spezifischen Hormonwirkung zuzuschreiben sei. Die durch Metall- und andere Vergiftungen entstandenen Nebennierenhypertrophien zeigen ein vollkommen ähnliches Bild und man darf annehmen, daß alle diese Veränderungen ihre Entstehung demselben Mechanismus zu verdanken haben. Das aus dem HVL hergestellte adrenotrope Hormon verursacht ebenfalls eine ähnliche Nebennierenhypertrophie. Unserer Ansicht nach ist daher die auf verschiedene Einflüsse entste-

hende Nebennierenhypertrophie auf eine gemeinsame Ursache zurückzuführen, die auf die Wirkung verschiedener Stoffe stets vorhanden ist. Wie weiter unten eingehender besprochen werden soll, handelt es sich bei dieser einheitlichen Ursache um die Änderung des Chemismus des Organismus.

Im Rahmen früher (1935) veröffentlichter Versuche konnten wir zeigen, daß bei Kaninchen nach der einmaligen Gabe von  $\text{NH}_4\text{OH}$  Lipämie und Azidose entstehen; im einzelnen findet man bei diesen Tieren Hyperglykämie, Hyperphosphatämie, Hypokalzämie, Verminderung der Blut-Alkalireserve und Ansteigen der Blut-pH. Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten VENULET, GOEBEL und TISLOWITZ, ALVALL und GEIGER, HAZARD und VAILLE. Anlässlich der Nachforschungen auf dem Gebiete der Arteriosklerose fand BALÓ, daß die nach  $\text{NH}_4\text{OH}$  auftretende Azidose länger bestehen bleibe, als die Vermehrung des Ammoniakgehaltes des Blutes. Auf große Dosen Ammoniumhydroxyds stieg der Ammoniakgehalt des Blutes bei Kaninchen in 10–30 Minuten auf 1,0–2,0 mg %, zugleich sank die Blut-Alkalireserve auf 10–14 Vol %, wobei die Tiere verenden können. Bei nicht tödlichen Vergiftungen dauert die Ammoniakämie nur wenige — höchstens 5–6 — Stunden, die Azidose bleibt hingegen bedeutend länger bestehen und ist noch in 24 Stunden nachweisbar. Diese Versuche BALÓs wiederholten wir an Kaninchen unter Verwendung kleinerer Ammoniakgaben (60 ccm  $\frac{1}{2}\%$   $\text{NH}_4\text{OH}$ ) und gelangten zu einem ähnlichen Ergebnis.

Auf Grund des wesentlichen Unterschiedes, der zwischen der Zeitdauer der Ammoniakämie und jener der Azidose besteht, muß man annehmen, daß für die Entstehung der Nebennierenhypertrophie nach protrahierter Ammoniakbehandlung nicht die wenige Stunden dauernde Ammoniakämie, sondern die Änderung des Chemismus, d. h., die viel länger anhaltende Azidose und die Lipämie verantwortlich zu machen seien.

Da die meisten Stoffe, mit deren Hilfe man die Nebennierenhypertrophie erzeugen kann, zur Entstehung einer Azidose und Lipämie führen, darf man u. E. als gemeinsame Ursache der auf verschiedene Weise entstehenden Nebennierenhypertrophie die Azidose bzw. die mit dieser einhergehende Lipämie und Hypercholesterinämie ansprechen. Bei chronischer Bleivergiftung konnten nämlich OMELJANOWITSCH und PAWLENKO die Verminderung der Blut-Alkalireserve, PENNETTI, PEISACHOWITSCH die Vermehrung der Blutlipide beobachten. KLIWANSKAJA-KROLL fand nach Thyroxingaben Hyperlipämie und führt die Nebennierenhypertrophie auf die aus dem Blut stammende Fettablagerung zurück. GERLEI vergiftete Kaninchen mit Thyroxin, fand dabei Vermehrung des Cholesteringehaltes in Blut und in den Nebennieren und erklärt damit die Entstehung der Nebennierenhypertrophie. BALÓ sah bei Kaninchen nach Thyroxinvergiftung eine Azidose entstehen.

Unsere Feststellungen beziehen sich aber nicht nur auf jene NNR-Hypertrophien, die durch Wirkung der einzelnen endokrinen Drüsen, der verschiedenen exogenen und endogenen Gifte (Zerfallsprodukte), der Bakterientoxine oder anderer Stoffe (Fett, Cholesterin usw.) zustande gekommen sind, sondern auch auf jene NNR-Hypertrophie, die zuerst DONALDSON und MEESER, später auch

andere, bei Ratten nach gesteigerter Muskularbeit (Laufenlassen) beobachten konnten. Aus den Untersuchungen von PECHSTEIN u. a. geht nämlich hervor, daß die  $p_H$  des sich in vollkommener Ruhe befindlichen Muskels 7,43 beträgt (alkalische Reaktion), während die chemische Reaktion des arbeitenden Muskels sich immer mehr nach der sauren Seite verschiebt, so daß die  $p_H$  des ermüdeten Muskels 6,84 beträgt. Dies ist darauf zurückzuführen, daß infolge des Glykogenabbaus des arbeitenden Muskels verhältnismäßig große Mengen Milchsäure (FLETCHER und HOPKINS) sowie andere saure Körper (Phosphorsäure, Essigsäure usw.) entstehen, die in das Blut gelangen und den Chemismus desselben in die saure Richtung verschieben. Nach HILL, LONG und LUPTON kann der Milchsäuregehalt des Blutes 10—12 Minuten nach erschöpfenden Muskelarbeit von der normalen Höhe (8—15 mg %) auf 100 mg % und noch mehr ansteigen. Auf der anderen Seite gibt es zahlreiche Angaben des Schrifttums, die besagen, daß die Seigerung der Blutmilchsäure mit der Verminderung der Alkalireserve d. h. mit Azidose einhergehe (GAESSLER). Nach PARNAS, ferner EMBDEN wird bei der Muskelkontraktion aus Adenylsäure (Nukleotid) Ammoniak gebildet. KALK und BONIS stellten fest, daß der Ammoniakgehalt des menschlichen Blutes nach der Muskularbeit wesentlich zunimmt. In einer meiner früheren Versuchsreihen konnte ich wieder zeigen, daß auf der Einwirkung von Ammoniak — trotz seines alkalischen Charakters — Azidose entsteht. Man kann demnach annehmen, daß das bei stärkerer Muskularbeit in größeren Mengen entstehende Ammoniak, im Gegensatz zu der bisherigen Auffassung, zusammen mit den entstandenen organischen Säuren die Entstehung der Azidose fördere, die dann die Hypertrophie der Nebennieren zur Folge hat.

Die Ergebnisse von REISS, SWINGLE und PFIFFNER, VIALE und BRUNO, ferner YONKMAN u. a. zeigen, daß die Alkalireserve des Blutes und der Gewebe bei epinephrektomierten Tieren — und Addison-Kranken — stark sinke, die  $p_H$  ansteige, daß sich somit die Azidose entwickelt. Die Verfasser sind der Ansicht, daß die Azidose infolge der Anhäufung verschiedener organischer Säuren (Zerfallsprodukte) entstehe. Nach REISS u. a. steigt die Alkalireserve nach wiederholten NNR-Extrakt-Injektionen, die Azidose läßt sich demnach wesentlich vermindern. Diese Ergebnisse beweisen, daß die NNR-Funktion bei der Erhaltung des Säurebasengleichgewichtes, im besonderen bei der Ausscheidung der sauren Abbauprodukte und bei der Regelung des Alkalistoffwechsels, also bei der Bekämpfung der Azidose, eine wichtige Rolle spiele. Neben diesen Feststellungen sprechen auch unsere eigenen Ergebnisse für die Richtigkeit dieser Auffassung. In einem späteren Abschnitt dieser Abhandlung soll die Feststellung anderer Verfasser eingehender besprochen werden, wonach nach der Epinephrektomie der Natriumgehalt des Blutes sinkt, der Kaliumgehalt zunimmt; diese Werte werden wieder normal, wenn man NNR-Extrakt injiziert. Im Laufe unserer eigenen Versuche kam es, wie erwähnt, nach der protrahierten  $NH_4OH$ -Behandlung der Kaninchen zur Hyperfunktion der Nebennieren; dabei stieg der Natriumgehalt des Blutes über den Normalwert, während der Kaliumgehalt unter

den Normalwert sank. Die NNR hält demnach Natrium — das bekanntlich einen wichtigen Bestandteil der Alkalireserve darstellt — zurück, während die Ausscheidung des Kaliums gefördert wird. Die oben genannten Änderungen der Werte sind somit auf die Hyperfunktion der NNR zurückzuführen, die die Folge der Nebennierenhypertrophie ist; die durch die Ammoniakbehandlung ausgelöste Azidose kann daher durch die Funktion der NNR kompensiert werden. Die Tatsache, daß bei Nebennierenmangel Azidose entsteht und, daß anhaltender Azidose verschiedenen Ursprungs NNR-Hypertrophie folgt, beweist u. E., daß die NNR-Funktion bei der Bekämpfung der Azidose eine Rolle spielt. Weiter könnte man annehmen, daß die Ursache der Nebennierenhypertrophie, bzw. der NNR-Hyperfunktion in der Azidose zu suchen ist. Die Wirkung der Azidose, die die Hyperfunktion, bzw. Hypertrophie der NNR zur Folge hat, dürfte folgendermassen erklärt werden.

Bei der histologischen Untersuchung der durch verschiedene Ursachen hypertrophisch gewordenen Nebennieren gelangten mehrere Forscher zu dem Ergebnis, daß in erster Linie die Vermehrung der Lipoide in den Zellen der NNR für die Hypertrophie der Rinde verantwortlich zu machen sei; dazu gesellt sich nicht selten auch noch die Vermehrung der Rindenzellen auf dem Wege der Zellteilung. Bei den durch Ammoniak verursachten Nebennierenhypertrophie konnten auch wir die Vermehrung bzw. Teilung der Rindenzellen, sowie die gewaltige Erhöhung des Lipoidgehalts in der NNR nachweisen; die chemische Untersuchung ergab, daß in diesen hypertropischen Nebennieren der Gehalt an Neutralfett 4,5-mal, jener an Gesamtcholesterin 6,5mal mehr betrage, als unter normalen Verhältnissen. Im Endergebnis setzt sich also die NNR-Hypertrophie aus zwei Komponenten zusammen: Zellvergrößerung infolge Vermehrung der Lipoide und Vermehrung der Rindenzellen infolge Teilung. Es fragt sich nun, welche Rolle die Azidose bei der Entfaltung dieser beiden Faktoren spiele.

Wie bekannt, nimmt bei der Azidose der Gesamtfett- und Cholesteringehalt des Blutes zu, es entsteht somit Lipämie bzw. Hypercholesterinämie. Es besteht somit die Möglichkeit, daß bei Azidose eine größere Menge der vermehrten Blutlipide in die NNR-Zellen gelange als normalerweise. Diese Auffassung wird durch den Umstand unterstützt, daß in der NNR nebst starker Hyperämie in den erweiterten Gefäßen viel Lipoidkörnchen zu finden sind, wie wir dies anlässlich der histologischen Untersuchung der mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  behandelten Kaninchen beschrieben haben. Da das Rindenhormon nach REICHSTEIN u.a. eine Sterinart darstellt (Corticosteron) und da es gelungen ist, das Rindenhormon aus Cholesterin auf synthetischem Wege herzustellen (Desoxycorticosteron), liegt die Wahrscheinlichkeit nahe, daß die Rindenzellen den zur gesteigerten Rindenfunktion nötigen Stoff dem hypercholesterinämischen Blut in der Form von Cholesterin in größeren Mengen entnehmen. Da bei Lipämie auch andere Lipoidarten (z.B. Neutralfett) in erhöhter Menge im Blut vorhanden sind, gelangen auch von diesen gewisse Mengen in die Rindezellen, wodurch sich diese in stärkerem oder geringerem Maße vergrößern; auf diese Weise kann es zu verschiedenen Graden der NNR-Hypertrophie kommen. Diese Auffassung

wird noch durch den Umstand unterstützt, daß der Cholesteringehalt der durch Ammoniak hypertrophisch gewordenen und hyperfunktionierenden Nebennieren einerseits und die gesteigerte Funktion der NNR andererseits — wie aus dem später. Gesagten hervorgeht — miteinander parallel verlaufen. Somit scheint die eine Komponente der Entstehung der NNR-Hypertrophie, nämlich das Zustandekommen der Zellvergrößerung genügend erklärt. Wir wollen nun versuchen, die anderen Komponente der NNR-Hypertrophie, die Zellvermehrung, mit Hilfe der Azidose zu erklären.

Aus früheren Beobachtungen der Pathologen ist bekannt, daß die Gewebezellen auf chronische Reize, je nach der Stärke und Zeitdauer des Reizes, verschieden reagieren. Bis zu einer gewissen Stärke der chronischen Reize kommt es zur Zellvermehrung, auf einen stärkeren Reiz entstehen mitunter Entartungserscheinungen und auf zu starke Reize kann sich Nekrose einstellen. Diesbezüglich gibt es in der Pathologie zahlreiche Beispiele. Wie bekannt, führen chronische Entzündungen zur Zellwucherung. Chronische chemische oder mechanische Reize können an der Stelle der Einwirkung eine Vermehrung der Zellen zur Folge haben; als Beispiel sei die Schwielenbildung an der Handfläche oder die Entstehung des Clavus erwähnt. BALÓ beobachtete bei Azidose infolge protrahierter  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Vergiftung die Vermehrung der weißen Blutzellen und der Retikulozyten sowie hyperplastische Erscheinungen im Knochenmark; als Ursache wird die Azidose angenommen. Nach DUDITS und POPJÁK kommt es bei protrahierter Nukleinsäurebehandlung zur Vermehrung der Retikulozyten, zur anfänglichen Leukozytose und im Knochenmark zu Beginn des Versuchs zur myeloiden Hyperplasie; diese Befunde werden auch auf die nachweisbare Azidose zurückgeführt. BALÓ fand bei menschlichen Leichen, die an Phosphatämie gelitten hatten, in der Leber, Niere und Herzmuskulatur Vergrößerung der Zellkerne und amitotische Zellteilung; bei ausgeprägter Phosphatämie konnte er stets auch schwere Azidose vorfinden. Wie oben erwähnt, konnten wir bei der  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Azidose ebenfalls Phosphatämie nachweisen. MÜNZER fand 5—7 Stunden nach dem Tode der Kaninchen Vermehrung der Zellkerne in der Leber und Erscheinen von zweikernigen Zellen, was als Folge der postmortalen Amitose angesprochen wird. Nach BALÓ kommt es nach dem Tode zur Phosphatämie und Azidose (Nachsäuerung); dieses ist auch bei jenen Individuen zu beobachten, die im Leben niemals an Phosphatämie und Azidose gelitten haben. Aus diesen Ergebnissen geht hervor, daß Phosphatämie und Azidose zwei stets parallel auftretende Erscheinungen darstellen. Die Vermehrung der anorganischen Phosphorsäure im Blut ist als Teilerscheinung der Azidose aufzufassen; das Wesen des Reizes, der die Zellvermehrung auslöst, bildet die saure Reaktion. Bei dem Zustandekommen der zweiten Komponente der Nebennierenhypertrophie bei der Zellvermehrung, spielt demnach die Azidose ebenfalls eine besonders wichtige Rolle.

Auf Grund der Angaben des Schrifttums sowie unserer histologischen und funktionellen Untersuchungsergebnisse bei Nebennierenhypertrophie läßt sich die primäre Rolle der Azidose bei Nebennierenhypertrophie folgendermaßen zusammenfassen.

Besonders aus den Mitteilungen VERZARs u. s. Mitarb. geht hervor, daß die ungestörte Funktion der NNR einen erstklassigen Einfluß auf den Ablauf des Fett-, Kohlehydrat-, Eiweiß- und Mineralstoffwechsel ausübt. Sobald die NNR ihren Aufgaben aus irgendeinem Grunde nicht nachkommt (Exstirpation, Zerstörung o.dgl.), kommt es zur Störung im Stoffwechsel der oben erwähnten Stoffe, zur Anhäufung saurer Abbauprodukte und es entsteht die aus mehreren Komponenten zusammengesetzte Azidose. Dieses zeigt, daß die ungestörte Funktion der Nebennieren auch der Abwehr der Azidose dient. Die Gefahr der Azidose kann letzten Endes nur durch die harmonische Zusammenarbeit sämtlicher Organe vollkommen beseitigt werden; die Funktion der Nebennieren bildet nur ein wichtiges Kettenglied dieses Zusammenarbeitens.

Falls im Organismus die sauren Abbauprodukte in der üblichen Menge gebildet werden, oder falls aus der Außenwelt diese sauren Stoffe bzw. Stoffe, die die Bildung saurer Abbauprodukte bewirken (z.B. Toxine usw.), nur in mäßigen Mengen in den Organismus gelangen, kann die Ausscheidung der schädlichen Stoffe durch die unversehrten Nebennieren allein bewerkstelligt werden. Sobald aber das Säurebasengleichgewicht aus irgendeinem Grund nach der sauren Seite verschoben wird, bedarf es zur Kompensierung dieser Verschiebung der gesteigerten Funktion der NNR. Die NNR wird demnach durch die Stoffe saurer Natur, d.h. durch die Azidose, zur gesteigerten Funktion angeregt. Auf den Einfluß dieser Erregung kommt es als Zeichen der gesteigerten Funktion zur Teilung der Rindenzellen, im Protoplasma wird aus dem lipämischen Blut mehr Lipoid abgelagert und die Zellkörper vergrößern sich. Hat die Azidose einen noch stärkeren Grad erreicht und hat sie noch längere Zeit bestanden, dann kann dieser Umstand, ähnlich wie bei anderen starken Einwirkungen, die Nekrose der Rindenzellen herbeiführen. Sind neben der Nekrose der Rindenzellen Anzeichen der Zellvermehrung (Amitose, Mitose, Zellteilung) zu finden, dann dürfen diese z.T. als regenerative Erscheinungen aufgefaßt werden. In allen jenen Fällen, in denen infolge irgendeiner Schädigung des Organismus in der Nebenniere Veränderungen entstehen, richtet sich die *Art und Schwere der Veränderung nach dem Grad und der Zeitdauer der entstandenen Azidose.*

Unsere Auffassung über die Ursache der Hypertrophie der Nebennierenrinde steht in scheinbarem Widerspruch mit der Feststellung, wonach die Nebennierenrindenhypertrophie durch das corticotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens verursacht wird. (Collip, Anderson, Thompson sowie Anselmino Hoffmann und Herold). Die Existenz eines corticotropen Hormons und seine Wirkung auf die Funktion der Nebennierenrinde wurde von so vielen Seiten bestätigt, dass diese Tatsache nicht bezweifelt werden kann. Wir sind aber dennoch der Meinung, daß das corticotrope Hormon bei der Nebennierenrindenhypertrophie keine ausschließlich dominierende Rolle hat, sondern daß bei derselben auch andere Faktoren berücksichtigt werden müssen. Solche Faktoren sind u. E. die Azidose, die dieselbe u. U. begleitende Lipämie, bzw. Cholesterinämie, wie auch noch andere bis jetzt unbekannte Ursachen. Experimentell wurde bewiesen, daß bei Verabfolgung von corticotropem

Hormon die Zellen der Nebennierenrinde eine gesteigerte Lipoid-speicherung aufweisen, sowie, daß im Gegenteil nach Hypophy-senexstirpation eine Lipoidverminderung, oder sogar völliges Verschwinden desselben eintritt. Wir sind aber der Meinung, daß durch diese Versuche zwar bewiesen ist, daß das corticotrope Hormon die Fähigkeit der Nebennierenrindenzellen zur Lipoidaufnahme oder Speicherung beeinflußt, daß aber diese Versuche über die Art dieser Beeinflussung nichts aussagen. Wir hoffen, daß die neu-eren diesbezüglichen Versuche auch über die Art dieser Beeinflus-sung Aufklärung erteilen werden. Die anläßlich der Rindenhyper-trophie festgestellte Zellvermehrung kann dagegen sowohl als die Folge der Wirkung des corticotropen Hormons, wie auch als das der Azidose aufgefaßt werden.

Aus den bisherigen Ausführungen ist zu ersehen, dass eine Ne-bennierenrindenhypertrophie durch verschiedene Hormone wie auch durch Verfütterung verschiedener chemischer Verbindungen zu er-zielen ist. Aber alle diese durch verschiedene auslösende Ursachen erzielten Hypertrophien der Nebennierenrinde sind derjenigen, wel-che durch das corticotrope Hormon erzielt werden, durchaus ähn-lich. Es ist kaum vorstellbar, daß alle diese chemischen Verbindun-gen oder äußeren Einflüsse auf die das corticotrope Hormon se-zernierende Zellgebiet der Hypophyse eine spezifische Wirkung ausüben könnten. Unzweifelhaft ist es aber dagegen, dass der Che-mismus des Organismus sich infolge der verschiedenartigsten äußeren Einflüsse ändern kann. Der sichtbare Ausdruck dieser Änderung des Chemismus ist die aus den verschiedensten Kompo-nenten resultierende Azidose, bzw. die Verschiebung des Säure-basengleichgewichtes nach der sauren Seite. Der Organismus hat aber das Bestreben die Gleichgewichtslage zu erhalten und die Verschiebung nach der sauren Richtung zu kompensieren und mo-bilisiert zu diesem Zwecke seine Schutzeinrichtungen. Einen sehr wichtigen Teil dieser Schutzeinrichtungen bilden eben die Drüsen mit innerer Sekretion und im Kampf gegen die Azidose stehen die Nebennieren und die Hypophyse gerade an erster Stelle. Es ist also eine natürliche Folgeerscheinung, daß eine azidotische Einwirkung die Zellen gerade der Nebennierenrinde und der Hypophyse zu er-höhter Tätigkeit anregt. In unseren bisherigen Ausführungen haben wir unsere Ansicht und die experimentellen Tatsachen bezüglich der Wirkung der Azidose auf die Nebennierenrinde bereits dar-gelegt. Hinzufügen möchten wir aber, daß die Rindenzellen die zu ihrer erhöhten Tätigkeit notwendigen Lipoi-de hauptsächlich Cho-lesterin nur in Gegenwart des corticotropen Hormons imstande sind aus dem Blute auszuschcheiden, bzw. zu Rindenhormon umzubilden. Die Versuche von HERLANT sprechen aber dafür, daß zwischen der sauren Beeinflussung (Azidose) und der erhöhten Bildung des corticotropen Hormons in der Hypophyse ein ursächlicher Zusammen-hang besteht. Verfasser hat nämlich Ratten intracraniell und in-travenös Salzsäure verabreicht und festgestellt, dass danach eine Vermehrung der basophilen Zellen der Hypophyse, sowie eine Hy-perplasie der Nebennierenrinde erfolgte. Es wird allgemein ange-nommen, daß das corticotrope Hormon durch die basophilen Zel-len produziert wird. Zur Stütze dieser Annahme wird vorgebracht,

dass CUSHING und Andere bei basophilen Adenom des Hypophysenvorderlappens Nebennierenrindenhypertrophie und Hyperfunktion fanden. Zur Unterstützung dieser Annahme dient ferner, daß nach SELYE und Mitarbeiter bei der sogenannten „Alarmreaktion“, welche auf Kälte- oder Wärmeeinwirkung oder nach Vergiftungen sich einstellt, die basophilen Zellen der Hypophyse sich vermehren und auch eine Nebennierenrindenhypertrophie oder vermehrte Funktion derselben festzustellen ist. Neurdings haben GIRAUD und MARTINET (1948) Ratten Hypophysenvorderlappen von Ochsen und Schweinen implantiert und festgestellt, daß die Nebennierenrinde der Tiere hypertrophisch wurde, was als Beweis der corticotrophormonbildenden Funktion der basophilen Zellen zu betrachten ist. In diesem Zusammenhange möchten wir bemerken, daß die an den Implantationstellen zugrundegegangenen Zellen anläßlich ihrer Resorption ebenfalls azidotische Wirkung ausüben. MELLGREN (1948) fand nach Einverleibung von corticotropem Hormon (Versuchsdauer 30—104 Tage) eine Rindenhypertrophie sowie Verminderung der Zahl und Pyknose, der basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens, neben einer Zunahme der acidophilen Zellen.

Als Schlußfolgerung ist es anzunehmen, daß infolge der Verschiebung des Blutchemismus nach der saueren Richtung in den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens eine erhöhte Bildung von corticotropem Hormon einsetzt. Diese erhöhte Menge von corticotropem Hormon führt zu einer Rindenhypertrophie und zwar so, daß aus der infolge der Azidose vergrößerten Menge von Blutlipoiden (in erster Linie Cholesterin) ein größeres Quantum an die Rindenzellen gebunden wird, wodurch dieselben sich zahlenmäßig vermehren und dadurch eine größere Menge Rindenhormon produzieren. Die Erhöhung der Zahl der Rindenzellen kann unserer Ansicht nach sowohl infolge der Wirkung des corticotropen Hormons wie auch der Azidose erfolgen.

#### *Zusammenfassung.*

Sowohl nach der in einer entsprechenden Weise durchgeführten, protrahierten Behandlung mit Extrakten gewisser endokriner Drüsen, sowie bei verschiedenen Vergiftungen, wie auch nach der Behandlung mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  kommt es zur Azidose und Lipämie bzw. Hypercholesterinämie. Es erscheint also sehr wahrscheinlich, daß die nach diesen Wirkungen entstehende NNR-Hypertrophie nicht als Folge der spezifischen Hormon- oder Giftwirkung sondern als Folge der durch die Intoxikation entstandener Azidose, Lipämie bzw. Hypercholesterinämie, aufzufassen ist.

Nach unserer Auffassung setzt infolge der Verschiebung des Blutchemismus nach der sauren Richtung in den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens eine erhöhte Bildung von corticotropem Hormon ein. Diese erhöhte Menge von corticotropen Hormon führt zu einer Rindenhypertrophie und zwar so, daß aus der infolge Azidose vergrößerten Menge von Blutlipoiden (in erster Linie Cholesterin) ein größeres Quantum an die Rindenzellen gebunden wird, wodurch dieselben sich zahlenmäßig vermehren und dadurch eine größere Menge Rindenhormon produzieren. Die Erhöhung der Zahl der Rindenzellen kann unserer Ansicht nach sowohl infolge der Wirkung des corticotropen Hormons wie auch der Azidose erfolgen.



## 7. Nachweis der gesteigerten Funktion der hypertrophischen NNR.

KENDALL, REICHSTEIN und WINTERSTEINER zeigten, daß der Wirkungsstoff der NNR eine Sterinart (Corticosteron) darstellt. Später ist es REICHSTEIN gelungen, aus Cholesterin auf synthetischem Wege einen Rindenwirkungsstoff (Desoxycorticosteron) herzustellen. Auf Grund der Feststellungen anderer Forscher, sowie unserer eigenen Ergebnisse durften wir aus dem gesteigerten (6,5 fachen) Cholesteringehalt der im Laufe der Ammoniakbehandlung vergrößerten Nebennieren auf die gesteigerte Rindenfunktion dieser Nebennieren schließen und die ständige Erhöhung des Blutdruckes, sowie die Fettzunahme auf die NNR-Hyperfunktion zurückführen. In Anbetracht der theoretischen und praktischen Wichtigkeit dieser Feststellung schien es notwendig auf exaktem Wege nachzuweisen, daß die experimentell hypertrophisch gemachte NNR tatsächlich eine gesteigerte Funktion ausübt.

Zu diesem Zweck bereiteten wir einerseits aus den Nebennieren gesunder (unbehandelter) Kaninchen, andererseits aus den hypertrophischen Nebennieren den mit Ammoniak behandelten Kaninchen je einen Rindenextrakt und verglichen die Wirksamkeit der beiden Extrakte miteinander.

Zunächst wurde aus den Nebennieren von 100 gesunden, unbehandelten Kaninchen verschiedenen Geschlechtes mit einem Körpergewicht von 2500—3500 g ein wässriger Rindenextrakt nach dem kombinierten Verfahren von SWINGLE und PFIFFNER zubereitet. Das Gewicht beider Nebennieren eines gesunden unbehandelten Kaninchens beträgt 20—60 cg, im Durchschnitt 42,34 cg; das Gewicht sämtlicher Nebennieren der 100 unbehandelten Kaninchen betrug demnach 42,34 g. Aus dieser Masse wurden 28,23 ccm einer wässrigen Stammlösung angefertigt, die in 1 ccm 1,5 g frischer Nebenniere entsprechenden Rindenwirkungsstoff enthält.

Zubereitung des Rindenextraktes nach dem kombinierten Verfahren von SWINGLE und PFIFFNER: Die frische Nebenniere wird mit der Schere zerstückelt, in der Reibschale tüchtig zerrieben, in 200 ccm 96 %igen Alkohol gelegt, bei Zimmertemperatur gehalten, täglich mehrmals tüchtig geschüttelt und 7 Tage lang extrahiert. Nachher wird die alkoholische Lösung abgegossen und beiseite gestellt, zu dem Rückstand fügt man 200 ccm 80 %igen Alkohol hinzu und läßt abermals 7 Tage lang extrahieren. Nun filtriert man durch den Büchner-Trichter in eine Vakuumflasche; der Rest der Drüsenmasse wird nicht weiter verwendet. Die beiden alkoholischen Extrakte werden vereinigt, auf dem 25—30 C°-Wasserbad bis zu etwa 30 ccm eingengt, im Scheidetrichter mit demselben Volumen Benzol fünfmal geschüttelt und wieder extrahiert. Die wässrige Lösung enthält keine nennenswerten Mengen Wirkungsstoff und wird daher nicht weiter verwendet; aus der Benzollösung wird das Benzol im Vakuum zum Verdunsten gebracht und der Rückstand zweimal mit je 50 ccm Aceton geschüttelt und extrahiert. Der sich nun ergebende Rückstand — Phosphorlipide — wird nicht weiter verwendet; aus der Acetonlösung wird das Aceton im Vakuum ent-

fernt. Den Rest schüttelt man zweimal mit der Mischung von je 50 ccm Petroläther und 70 %igen Alkohol; die Petrolätherfraktion bleibt unbenutzt, die mit Hilfe des 70 %igen Alkohols gewonnene Fraktion wird durch Permutit filtriert um die Adrenalinreste zu entfernen. Das Filtrat wird unter Hinzufügung der entsprechenden Wassermenge im Vakuum auf den gewünschten Rauminhalt (28,2 ccm) eingeeengt und filtriert. Das nun erhaltene Filtrat enthält den wirksamen Rindenextrakt, mit dem die vergleichenden Untersuchungen ausgeführt wurden. Zwecks Konservierung wird der Extrakt mit 0,1 %iger Benzoesäure versetzt und ständig im Eisschrank gehalten.

Den Wirkungsstoffgehalt des auf diese Weise hergestellten normalen Kaninchen-NNR-Extraktes bestimmten wir nach dem biologischen Verfahren von BOMSKOV und BAHNSEN. Der Wirkungsgrad des Extraktes wird berechnet, indem man bestimmt, wie lange die Lebensdauer der nebennierenlosen infantilen Mäuse durch den Extrakt verlängert werde.

Zur Ausführung der diesbezüglichen Versuche verwendeten wir 25 infantile 22—25 Tage alte weiße Mäuse mit einem Körpergewicht von 9—9,5 g und exstirpierten beide Nebennieren der Tiere in Äthernarkose. Ausführung der Operation: Etwa in der Mitte des Rückens werden die Tiere geschoren und die Haut mit Alkohol gereinigt. Schnittführung in der Mittellinie 2 cm lang, das kraniale Ende des Schnittes liegt 0,5 cm oberhalb der letzten Rippe. Auf der Seite der jeweiligen Exstirpation wird der entsprechende Rand des Hautschnittes beiseite gezogen. Bei der Exstirpation der linken Nebenniere wird unterhalb der letzten Rippe, am Rande der langen Rückenmuskulatur, ein parallel zu dieser verlaufender etwa 6 mm langer Schnitt mit der Schere, durch die dünn, durchscheinende Muskulatur geführt. Durch die so entstandene Öffnung kann man den oberen Nierenpol leicht freilegen und die deutlich sichtbare Nebenniere mit der Schalenpinzette mit einem Griff entfernen. Bei der Exstirpation der rechten Nebenniere wird 2—3 mm unterhalb der letzten Rippe die dünne, durchscheinende Muskulatur mit Hilfe eines 6 mm langen Querschnittes durchtrennt, der parallel zur letzten Rippe verläuft. Durch die so entstandene Öffnung wird die rechte Niere hervorgeholt und die hier etwas näher zum Nierenhilus liegende Nebenniere in ähnlicher Weise, wie auf der linken Seite mit Hilfe der Schalenpinzette entfernt. Nennenswerte Blutungen waren weder während, noch nach diesem Eingriff zu beobachten. Nach der Entfernung der Nebennieren bringt man die Nieren wieder vorsichtig in ihre natürliche Lage und verschließt die Hautwunde durch eine fortlaufende Naht. Wenige Minuten nach der Operation kamen die Tierchen wieder zu sich, begannen alsbald zu kriechen und verhielten sich ruhig; 15—30 Minuten später nahmen sie wieder Nahrung zu sich. Da der Eingriff unter aseptischen Kautelen ausgeführt wurde, waren Wundinfektionen niemals wahrzunehmen. Die Versuche konnten stets am Tage nach der Operation fortgesetzt werden.

Wir teilten die Mäuse in 5 Gruppen zu je 5 Tieren ein. Die Tiere der einen Gruppe blieben vollkommen unbehandelt und dienten als Kontrolle, während die Tiere der übrigen 4 Gruppen mit dem

von uns hergestellten normalen NNR-Extrakt behandelt wurden, u.zw. gelangte der Extrakt je Gruppe in verschiedenen Verdünnungen zur Verwendung.

Im Sinne der Vorschrift von BOMSKOV und BAHNSEN entsprach der Unterschied in der Verdünnung des Extrakts zwischen je 2 aufeinander folgenden Gruppen dem Verhältnis von 2:3. Zur Herstellung der Verdünnungen wurden 0,30, 0,45 und 0,67 ccm des Originalextrakts (Stammlösung) mit physiol. Kochsalzlösung auf jeweils 1 ccm ergänzt. Von den Tieren der 4 behandelten Gruppen erhielten demnach die Tiere der einen Gruppe die unverdünnte Stammlösung, die Tiere der anderen Gruppen hingegen die verdünnten Lösungen in dem oben angegebenen Mengenverhältnis. Vom Tage nach der Operation angefangen erhielt somit jedes Tier 7 Tage hindurch täglich zweimal stets zum selben Zeitpunkt jeweils 0,125 ccm des Extraktstoffes in der entsprechenden Verdünnung subkutan.

Tabelle 3.

*Lebensdauer der infantilen, nebennierenlosen weißen Mäuse, behandelt mit dem Nebennierenrindenextrakt normaler Kaninchen.*

Lebensdauer nach der Nebennierenexstirpation	Kontrollmäuse	Mäuse, behandelt mit dem Rindenextrakt normaler Kaninchen			
		Konzentration der Extrakte			
		0,30	0,45	0,67	1,0
1 Tag	—	—	—	—	—
2 Tage	—	1	1	—	—
3 "	2	2	—	—	—
4 "	—	—	—	—	—
5 "	2	1	—	1	—
6 "	1	—	—	—	—
7 "	—	—	1	—	—
verendet . . . . .	5 = 100%	4 = 80%	2 = 40%	1 = 20%	0
am Leben geblieben	0	1 = 20%	3 = 60%	4 = 80%	5 = 100%

Aus unseren Untersuchungen geht hervor, daß unter den nebennierenlosen, unbehandelten Tieren (Kontrollen) 2 am 3., 2 am 5. und 1 am 6. Tage verendeten; also in 6 Tagen alle 5 Mäuse (= 100 %).

Bei den mit verschiedenen Verdünnungen des Extraktes behandelten Tieren führten die Versuche zu folgenden Ergebnissen:

Verdünnung 0,30 (in 1 ccm 0,30 ccm Stammlösung): 1 Maus verendete am 2., 2 am 3. und 1 am 5. Tage (= 80 %); ein Tier war, am 8. Tage nach der Operation am Leben geblieben (= 20 %).

Verdünnung 0,45: 1 Maus verendete am 2. und eine am 7. Tag (= 40 %); hier waren demnach 3 (= 60 %) am Leben geblieben.

Verdünnung 0,67: unter den Tieren dieser Gruppe verendete nur eine Maus (= 20 %) u.zw. am 6. Tag; während 4 (= 80 %) am Leben blieben.

Schließlich blieben sämtliche mit der unverdünnten Stammlösung behandelten Tiere (= 100 %) am Leben.

Nach BOMSKOV und BAHNSEN wird die Wirkungskraft eines NNR-Extraktes in „corticodynamischen Mäuseeinheiten“ (= CME) ausgedrückt. Unter einer CME hat man jene Tagesdosis eines Extraktes zu verstehen, mit deren Hilfe man zumindest 80 % der nebennierenlosen, 9—11 g schweren, infantilen Mäuse bei 7 Tage hindurch täglich verabreichter Injektion am Leben erhalten kann. Dieselben Verfasser erwähnen, daß man eine bedeutend stärkere Wirkung erzielen kann, wenn man den Extrakt nicht in einmaligen Tagesdosen verabreicht, sondern dieselbe Menge auf 2 gleiche Dosen (Vormittag und Nachmittag je eine Injektion) verteilt; dadurch sollen die physiologischen Verhältnisse leichter nachgeahmt werden können. Bei dieser fraktionierten Behandlungsweise konnten wir mit einem Drittel der bei einmaligen Tagesinjektionen notwendigen Extraktmenge dasselbe Ergebnis erzielen. Der Wert der CME wird somit auch durch die Anzahl der täglich verabreichten Teildosen beeinflußt: wird täglich bloß einmal injiziert, dann beträgt die CME dreimal so viel, wie wenn man täglich zweimal injiziert. Bei unseren Versuchen bedienten wir uns stets des fraktionierten Verfahrens.

Wie erwähnt, wurde der Rindenextrakt aus den Nebennieren der Kontrolltiere hergestellt. Tabelle 3. zeigt, daß unter den Gruppen, die mit diesem Extrakt behandelt worden waren, von den Tieren, die die Verdünnung 0,67 erhalten hatten, 80 % am Leben blieben. 0,25 ccm (Tagesdosis!) dieses Extraktes entsprechen demnach einer CME, 1 ccm hingegen 4 CME. Die Stammlösung enthält somit 4:0,67 d. i. 5,97 CME. Nach BOMSKOV und BAHNSEN erhält man ein noch genaueres Ergebnis, wenn man auch die Verhältniszahlen (%) der am Leben gebliebenen Tiere der anderen Gruppen beachtet und folgende Berechnung ausführt:

$$W = \frac{\sum W_n}{n} = \frac{W_1 + W_2 + W_3 + \dots + W_n}{n}$$

wobei W den Wirkungswert des Extraktes bedeutet, der in der Zahl, der in 1 ccm des Extraktes enthaltenen CME, ausgedrückt wird.  $W_1, W_2, \dots, W_n$  drücken den Wirkungswert der im Versuch verwendeten Verdünnungen des Originalextraktes aus und n bedeutet die Zahl der untersuchten Gruppen. Der bei den einzelnen Gruppen erzielte Wirkungswert wird aus der Zahl der je Gruppe am Leben gebliebenen Tiere berechnet, wobei das logarithmische Koordinatensystem als Richtschnur dient. Bezeichnet man die Verhältniszahl (%) der überlebenden Tiere einer Gruppe mit  $P_n$ , den auf den Originalextrakt bezogenen Verdünnungsgrad mit  $A_n$  und die Zahl der bei der fraglichen Tiergruppe injizierten ccm des Extraktes mit D, dann ergibt sich:

$$\log W_n = \frac{P_n}{100} - 0,8 - \log A_n + \log D.$$

Setzt man die Werte der Tab. 3. an die entsprechende Stelle und beachtet man zugleich die Tabelle von BOMSKOV und BAHNSEN, dann erhält man die nebenstehenden  $W_n$ -Werte:

Verdünnung	überlebende Tiere (%)	CME
0,30	20	3,40
0,45	60	5,68
0,67	80	6,00
1,00	100	6,32

Aus dem  $W_n$ -Werten der verschiedenen Gruppen ergibt sich der Mittelwert  $W = 5,35$  CME; um sich genauer auszudrücken nennen BOMSKOV und BAHNSEN dies den „korrigierten Wirkungswert“.

Aus dem bisher Gesagten geht demnach hervor, daß 1 ccm des aus der Nebenniere normaler (unbehandelter) Kaninchen hergestellten Rindenextraktes den Wirkungsstoff in einer Menge enthält, die einerseits 1,5 g frischer Kaninchennebenniere, andererseits 5,35 CME von korrigiertem Wirkungswert entspricht.

Tabelle 4.

*Lebensdauer der infantilen, nebennierenlosen weißen Mäuse, behandelt mit dem Nebennierenrindenextrakt der mit  $NH_4OH$  behandelten Kaninchen.*

Lebensdauer nach der Nebennierenexstirpation	Kontrollmäuse	Mäuse, behandelt mit dem Rindenextrakt der Ammoniak-Kaninchen				
		Konzentration der Extrakte				
		0,13	0,20	0,30	0,45	0,67
1 Tag	—	1	—	—	—	—
2 Tage	1	—	—	—	—	—
3 „	1	1	—	—	—	—
4 „	2	—	—	—	—	—
5 „	1	—	—	—	—	—
6 „	—	1	—	—	—	—
7 „	—	—	1	—	—	—
verendet . . . .	5 = 100%	3 = 60%	1 = 20%	0	0	0
am Leben geblieben	0	2 = 40%	4 = 80%	5 = 100%	5 = 100%	5 = 100%

Im weiteren Verlauf unserer Versuche verabreichten wir 50 Kaninchen 3 Monate hindurch jeden zweiten Tag je 50—70 ccm einer 0,5 %igen  $NH_4OH$ -Lösung durch die Magensonde, um auf diesem Wege die Hypertrophie der NNR hervorzurufen. Die derart behandelten Kaninchen töteten wir mit Hilfe der Luftembolie und stellten aus den Nebennieren genau in der oben beschriebenen Weise einen wässrigen Rindenextrakt her. Das gemeinsame Gewicht der beiden Nebennieren der mit Ammoniak behandelten Kaninchen schwankte zwischen 60 und 152 cg, der Mittelwert beträgt 73,50 cg. Das Gewicht sämtlicher Nebennieren der 50 Kaninchen betrug insgesamt 36,75 g. Wie oben gesagt, betrug hingegen das Gewicht beider Nebennieren bei den 100 normalen unbehandelten Kaninchen 20—60 cg, im Durchschnitt 42,34 cg und das Gewicht sämtlicher Nebennieren insgesamt 42,34 g. Im Vergleich zu den unbehandelten ist somit bei den mit Ammoniak behandelten Kaninchen eine 73,59 %ige Gewichtszunahme der Nebennieren festzustellen. Aus den 36,75 g Nebennierensubstanz der 50 mit Ammoniak behandelten Tiere konnten wir 24,5 ccm wässrigen Rindenextrakt anfertigen, der in einem ccm so viel Rindenwirkungsstoff enthielt, als 1,5 g frischer aber vergrößerter Nebenniere entspricht.

Um die Wirksamkeit dieses Rindenextraktes festzustellen, behandelten wir abermals in der oben beschriebenen Weise infantile,

andrenalektomierte weiße Mäuse 7 Tage hindurch mit verschiedenen Verdünnungen der Stammlösung. Die hier verwendeten Verdünnungen enthielten 0,13, 0,20, 0,30, 0,45, 0,67 ccm der Stammlösung; jede Verdünnung wurde mit physiologischer Kochsalzlösung auf 1 ccm ergänzt. Die behandelten Mäuse teilten wir wieder in Gruppen zu je 5 Tieren für jede Verdünnung ein; als Kontrolle dienten 5 nebennierenlose Mäuse, die nicht behandelt worden waren. Die Mäuse waren 22—25 Tage alt und hatten ein Körpergewicht von 9—9,5 g. Die Tiere der einzelnen Gruppen erhielten von den entsprechenden Verdünnungen täglich zweimal je 0,125 ccm, also täglich insgesamt 0,25 ccm unter die Haut der Oberschenkel.

Am 8. Tage nach der Operation wurden sowohl die unbehandelten wie auch die mit dem Rindenextrakt der Ammoniak-Kaninchen behandelten Mäuse durch Äther getötet; sowohl diese wie auch die bis dahin schon spontan verendeten Tiere wurden obduziert, wobei wir uns von dem vollständigen Fehlen der Nebennieren überzeugen konnten.

Sämtliche nebennierenlosen, aber unbehandelt gebliebenen Mäuse verendeten binnen 5 Tagen (= 100 %). Unter den behandelten Mäusen waren am 8. Tage nach der Nebennierenexstirpation je nach der entsprechenden Gruppe (d. h. der verwendeten Extraktverdünnung) noch am Leben: Gruppe zu 0,13 = 40 %; Gruppe zu 0,20 = 80 % und bei den Gruppen zu 0,30, 0,45 und 0,67 je 100 % der Versuchstiere. Da der Begriff der Rindenwirkungsstoff-Einheit an das Überleben von 80 % der Versuchstiere gebunden ist und bei unseren Versuchen 80 % der Gruppe zu 0,20 am Leben geblieben waren, enthält die Tagesdosis der Verdünnung von 0,20, das sind 0,25 ccm, den einer CME entsprechenden Rindenwirkungsstoff; 1 ccm dieser Verdünnung entspricht daher 4 CME.

Daraus ergibt sich, daß 1 ccm der aus den Nebennieren der Ammoniak-Kaninchen hergestellten Extrakt-Stammlösung 4:0,20 = 20 CME enthält. Bei der Beachtung der Zahl (%) der innerhalb der einzelnen Gruppen am Leben gebliebenen Tiere lassen sich für die einzelnen Gruppen folgende Gruppen-Wirkungswerte berechnen:

Verdünnung: 0,13	am Leben geblieben	40 %	12,04 CME
„ 0,20	„	80 %	20,20 „
„ 0,30	„	100 %	21,40 „

Im Durchschnitt betragen diese Gruppen-Wirkungswerte 17,88 CME, was dem korrigierten Wirkungswert entspricht.

Während also 1 ccm des aus normalen unbehandelten Kaninchen angefertigten NNR-Extraktes 1,5 g frischer Nebenniere entsprechend 5,35 CME (korrigierten Wirkungswertes) enthält, enthält 1 ccm des aus den Nebennieren der Ammoniak-Kaninchen hergestellten Rindenextraktes — 1,5 g hypertrophischer Nebenniere entsprechend — 17,88 CME (korrigierten Wirkungswertes).

In der hypertrophischen Nebenniere der Ammoniak-Kaninchen findet sich demnach der Rindenwirkungsstoff in einer Menge, die das 3,34 fache der in den ebenso schweren Nebennieren der unbehandelten Kaninchen vorhandenen Menge beträgt; in CME ausgedrückt heißt dieses:  $17,88 : 5,35 = 3,34 = 334 \%$ . Wenn man noch beachtet, daß die Nebennieren der mit Ammoniak behandelten Ka-

ninchen im Durchschnitt eine Vergrößerung von 73,59 % aufweisen, zeigt sich, daß die Vermehrung des Rindenwirkungsstoffes noch mehr betrage. Aus den 42,34 g der von den 100 unbehandelten Kaninchen stammenden Nebennieren wurden — wie erwähnt — 28,23 ccm Rindenextrakt hergestellt. Nimmt man 50 unbehandelte Kaninchen, dann erhält man in obigem Sinne 21,17 g Nebennierenmasse bzw. aus dieser 40,12 ccm Rindenextrakt. In 1 ccm des Letzteren (auf 1,5 g Nebenniere berechnet) sind 5,35 CME vorhanden, die ganze Stammlösung enthält demnach  $14,12 \text{ mal } 5,35 = 75,54 \text{ CME}$ . Das Gewicht der aus den 50 Ammoniak-Kaninchen gewonnenen Nebennierenmasse betrug 36,75 g, daraus wurden 24,5 ccm Rindenextrakt hergestellt, der also  $24,5 \text{ mal } 17,88 = 438 \text{ CME}$  enthält. Teilt man nun den Gesamtwirkungswert (438) des aus den Nebennieren der 50 Ammoniak-Kaninchen angefertigten Extraktes (Stammlösung) durch den Gesamtwirkungswert (75,54) der aus den Nebennieren der 50 unbehandelten Kaninchen hergestellten Stammlösung, dann erhält man als Quotient die Zahl 5,80, die die Wirkungswertzunahme des aus den Nebennieren der Ammoniak-Kaninchen hergestellten Extraktes bedeutet. Mit anderen Worten: die hypertrophischen Nebennieren der Ammoniak-Kaninchen enthalten 5,80mal (= 580 %) mehr Rindenwirkungsstoff als die Nebennieren der unbehandelten Tiere. Nach dem oben Gesagten läßt sich der Wirkungswertunterschied (bzw. die Wirkungswertzunahme) mit Hilfe folgender Formel berechnen:

$$\Delta = \frac{A_2 \cdot W_2}{A_1 \cdot W_1}$$

wobei  $\Delta$  den Wirkungswertunterschied,  $A_1$  die Zahl der ccm des zum Vergleich dienenden Extraktes,  $A_2$  die Zahl der ccm des untersuchten Extraktes (bei gleichen Drüsen-Gewicht (1 ccm)),  $W_1$  den korrigierten Wirkungswert des zum Vergleich dienenden Extraktes und  $W_2$  den korrigierten Wirkungswert des untersuchten Extraktes bedeuten.

Aus unseren Versuchsergebnissen ist demnach zu sehen, daß in den Nebennieren der Ammoniak-Kaninchen — auf gleiches Drüsen-gewicht berechnet — nahezu 3,5mal und bei Beachtung des Grades der Hypertrophie etwa 6mal so viel Rindenwirkungsstoff zu finden ist wie in den Nebennieren der normalen unbehandelten Kaninchen. Dieses besagt zugleich, daß die Rindensubstanz der Ammoniak-Kaninchen im Vergleich zur NNR der unbehandelten Tiere eine stark erhöhte Funktion ausübt, die das Maß der Hypertrophie mehrfach, insgesamt etwa 6fach übersteigt. Man kann also durch die Ammoniakbehandlung eine Hyperfunktion der NNR erzielen, die bei weitem stärker ist, als es der entstandenen Hypertrophie entsprechen würde.

#### *Zusammenfassung.*

Sowohl aus der Nebenniere gesunder unbehandelter wie auch aus der hypertrophischen Nebenniere der mit Ammoniak behandelten Kaninchen wurden nach dem kombinierten Verfahren von SWINGLE und PFIFFNER Rindenextrakte zubereitet. Die Wirksamkeit derselben wurden mit Hilfe des biologischen Verfahrens nach BOMSKOV und BAHNSEN geprüft. Zu diesen vergleichenden Unter-

suchungen wurden infantile epinephrektomierte weiße Mäuse mit einem Körpergewicht von 9—9,5 g verwendet. Ergebnisse:

1. Aus den Nebennieren (Gesamtgewicht sämtlicher Drüsen = 42,34 g) der 100 gesunden unbehandelten Kaninchen (Körpergewicht der Tiere 2500 bis 3500 g) konnten 28,23 ccm eines wässrigen Extraktes angefertigt werden, der in einem ccm soviel Rindenwirkungsstoff enthält, wie je 1,5 g frische Nebennierensubstanz.

2. Aus den Nebennieren (Gesamtgewicht 36,75 g) der 50 Kaninchen mit ähnlichem Körpergewicht, die vorher 3 Monate lang jeden zweiten Tag 50—70 ccm 0,5 %iges  $\text{NH}_4\text{OH}$  durch die Magensonde erhalten hatten, wurden 24,5 ccm eines wässrigen Extraktes hergestellt, welcher in 1 ccm soviel Rindenwirkungsstoff enthält, wie 1,5 g frische, aber hypertrophische Nebennierensubstanz.

3. Der Gehalt an Rindenwirkungsstoff betrug in 1 ccm des Rindenextraktes der Nebennieren unbehandelter Kaninchen 5,35 CME, in 1 ccm des Rindenextraktes aus den hypertrophischen Nebennieren der mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  behandelten Tiere 17,88 CME, stets auf den korrigierten Wirkungswert berechnet.

4. Die Nebenniere der Ammoniak-Kaninchen enthält demnach — auf gleiches Drüsengewicht berechnet — 3,5mal, bei der Beachtung des Grades der Hypertrophie (73,59 %) hingegen 6mal mehr Rindenwirkungsstoff als die Nebenniere der unbehandelten Tiere.

Durch das bisher Gesagte erscheint demnach folgendes bewiesen:

5. Die Funktion der NNR läßt sich durch äußere chemische Einflüsse wesentlich steigern.

6. Die NNR der Ammoniak-Kaninchen übt im Vergleich zu der NNR der unbehandelten Tiere eine den Grad der Hypertrophie mehrfach — hier etwa 6fach — überschreitende Hyperfunktion aus.

## **8. Zusammenhang zwischen Lipoidgehalt und Funktion der NNR.**

Die Frage, ob die Menge der in der Nebennierenrinde vorhandenen Lipoiden und die hormonale Funktion der Rinde miteinander zusammenhängen oder nicht, wird auch heute noch viel umstritten. Ein Teil der Forscher sieht in der Menge der Rindenlipoiden den auch histologisch erfaßbaren Ausdruck der Rindenfunktion: die abnorme Vermehrung der Rindenlipoiden spräche demnach für die Hyperfunktion, die abnorme Verminderung derselben für die Hypofunktion der Rinde. Ein anderer Teil der Forscher nimmt hingegen an, die Vermehrung der Lipoiden in der Nebennierenrinde sei eine einfache Anhäufung oder eine Entartungserscheinung, durch die die Funktion der Zellen behindert und dadurch die Hypofunktion der Rindensubstanz bewirkt werde. Durch unsere Ergebnisse darf diese Frage als endgültig entschieden angesprochen werden.

Unsere früheren Versuchsergebnisse zeigten nämlich, daß der Cholesteringehalt der infolge der Ammoniakbehandlung hypertrophisch gewordenen Nebennieren 6,5mal, der Neutralfettgehalt dieser Organe 4,5mal größer sei als normalerweise. Durch andere Versuche wurde nachgewiesen, daß die Nebennieren auf die Einwirkung der



Ammoniakbehandlung etwa 6mal mehr Rindenwirkungsstoff enthalten als unter normalen Umständen. Durch diese beiden Feststellungen ist der Beweis erbracht, daß sich parallel mit der Vermehrung der Rindenlipoide, in erster Linie des Cholesterins sich auch das Rindenhormon vermehrt, oder umgekehrt, daß parallel mit dem Einsetzen der Rindenhyperfunktion auch die Rindenlipoide, in erster Linie das Cholesterin, zunehmen.

In gewissen Fällen scheinen jedoch diese Forscher recht zu behalten, die sich der zweiten Auffassung anschließen. Anlässlich unserer früheren Untersuchungen fanden wir nämlich bei einem Teil der Versuchstiere Blutdruckerhöhung und Gewichtszunahme, die noch einige Monate nach der Ammoniakbehandlung anhielten. Später kam es aber bei diesen Tieren zur immer weiter fortschreitenden Gewichtsabnahme, so daß sich das Körpergewicht nicht selten weit unter dem Ausgangswert befand; zugleich machte auch die frühere Blutdruckerhöhung einer allmählich zunehmenden Blutdrucksenkung Platz; der Blutdruck sank schließlich auch weit unter den Ausgangswert und die Tiere verendeten. In den Nebennieren dieser Kaninchen fanden sich stets zahlreiche und ausgebreitete nekrotische Herde und Narben. In den veränderten Gebieten war viel Neutralfett in der Form kleinerer oder größerer homogener Herde aufgestapelt; Cholesterin war hier hingegen nie nachzuweisen. Die derart veränderten Nebennieren waren zwar auch stark vergrößert, der Untergang der Rinde macht aber — trotz der erheblichen herdförmigen Neutralfettanhäufung — die Abmagerung, die Blutdrucksenkung und den schließlichen Tod verständlich, da dieses alles zu den Ausfallerscheinungen des NNR-Mangels gehört. In diesen Fällen schien auch die Menge des Neutralfettes im Vergleich zu der des Cholesterins wesentlich vermehrt. Der zwischen den am lebenden Versuchstier wahrnehmbaren Erscheinungen und dem histologischen Bild der Nebennieren bestehende Parallelismus weist entschieden auf den Zusammenhang zwischen der Menge des Rindencholesterins und der Rindenhormonproduktion hin. Dieses ist verständlich, wenn man bedenkt, daß das Rindenhormon ebenfalls eine Sterinart darstellt und aus Cholesterin herstellbar ist. Falls also die Entartung und Nekrose der Rindenzellen eine so große Ausdehnung erreicht, daß dadurch nicht nur die dem Maße der etwaigen Hypertrophie entsprechenden Gebiete sondern darüber hinaus noch größere Rindenteile aufhören zu funktionieren, bereitet die Nebenniere verständlicherweise immer weniger Rindenhormon, und es entsteht schließlich eine Hypofunktion.

#### *Zusammenfassung.*

Unsere Ergebnisse gestatten den Schluß, daß es zwei Arten von Nebennierenhypertrophie gibt:

a) Hypertrophie mit *Hyperfunktion*. Hier ist der Lipoid-, vornehmlich der Cholesteringehalt der Rindenzellen vermehrt, die Rindenzellen sind vergrößert und oft auch vermehrt. In derartigen Nebennieren nimmt parallel mit der Vermehrung der Rindenlipoide, in erster Linie des Cholesterins, auch die Menge des Rindenhormons zu. Die Vermehrung der Rindenlipoide, in erster Linie des Cholesterins, und die Hyperfunktion der NNR verlaufen demnach parallel miteinander.

b) Hypertrophie mit *Hypofunktion*. Die Nebennieren sind ebenfalls vergrößert, in den Rindenzellen oder außerhalb dieser sind aber hauptsächlich die Neutralfette in stärkerem Maße vermehrt, hingegen ist verhältnismäßig wenig Cholesterinfett zu finden. In der Rindensubstanz findet man ausgedehnte Zellerstörung: Entartung, Nekrosenherde, Blutungen, Narbenbildung usw.

## 9. Natrium- und Kaliumgehalt des Blutserums der Kaninchen mit hypertrophischen Nebennieren.

Bisher wurde gezeigt, daß die Menge des Rindenwirkstoffes der infolge der protrahierten Ammoniakbehandlung vergrößerten Nebennieren etwa 6mal mehr beträgt als unter normalen Verhältnissen. Auf Grund dieser mächtigen Vermehrung des Rindenwirkstoffes darf die Annahme der Hyperfunktion der hypertrophischen NNR als erwiesen angesprochen werden. Auf diese Möglichkeit konnten wir in Anbetracht des Umstandes, daß sich bei den Versuchstieren eine Blutdruckerhöhung und Gewichtszunahme einstellt, schon früher hinweisen. Es war erwünscht, bei den weiteren Nachforschungen die NNR-Hypertrophie schon im lebenden Organismus nachweisen zu können.

Die Abhandlungen von LOEB u. s. Mitarb., BAUMANN und KURLAND, HARROP, STEWART, MARINE, ZWEMER und SULLIVAN, MARENZI u. a. besagen, das der *Natriumgehalt* des Blutes von Addison-Kranken und von nephrektomierten Tieren *abnehme*, während der *Kaliumgehalt* *zunehme*; dies wird mit der gesteigerten Ausscheidung des Natriums bzw. der Retention des Kaliums erklärt. HARROP u. s. Mitarb., ZWEMER und SULLIVAN, MARANON u. s. Mitarb., NILSON, INGLE, NILSON und KENDALL, ferner THORN u. s. Mitarb. konnten ferner zeigen, daß diese Änderung des Natrium- und Kaliumgehaltes des Blutes nach der Injection von NNR-Extrakt (Cortin) aufhöre und daß sich wieder normale Verhältnisse einstellen. Einige Autoren behaupten, daß der Na- und K-Gehalt des Blutes normaler Tiere durch die Einspritzung des NNR-Extraktes nicht beeinflußt werde. KENDALL und INGLE fanden hingegen, daß die K-Ausscheidung der Ratten nach Verfütterung großer Cortinmengen so stark zunimmt, daß sich das Kaliumgleichgewicht in wenigen Tagen in negativer Richtung verschiebt; nach fortgesetzter Cortin-Verfütterung stellt sich das Gleichgewicht schließlich wieder ein. Nach THORN u. s. Mitarb. sinkt die Na-Ausscheidung des normalen Menschen nach 80 Katzeinheiten Cortin auf die Hälfte, während die K-Ausscheidung um 30 % zunimmt. TÖRÖK und NEUFELD injizierten Kindern und Kaninchen Cortin und fanden Zunahme des Na-Gehaltes des Blutes, während die K-Werte unverändert geblieben waren. Nach dem oben Gesagten gelangte man zu der Ansicht, daß die Funktion der NNR den Na- und K-Stoffwechsel reguliere.

Für die Richtigkeit dieser Auffassung sprechen die günstigen Ergebnisse mehrerer Forscher nach der Behandlung mit Kochsalz bei Addison, sowie bei nephrektomierten Tieren. BANTING und GAIRNS, COREY, ferner MARINE und BAUMANN konnten das

Leben nephrektomierter Katzen durch Kochsalzgaben eine gewisse Zeit verlängern. Die Verlängerung des Lebens durch Kochsalzbehandlung gelang auch SWINGLE, PFIFFNER, VARS und PARKINS bei epinephrektomierten Tieren. Der Rindenextrakt konnte aber nicht dauernd ersetzt werden, denn früher oder später traten schwere Ausfallserscheinungen auf, so daß die Tiere schließlich verendeten. HARROP u.s. Mitarb., ferner ALLERS und KENDALL konnten epinephrektomierte Hunde durch Speisen, welche reichlich NaCl und NaHCO<sub>3</sub> (oder Natriumcitrat) enthielten, unbeschränkt lange Zeit am Leben erhalten; durch ähnliche Behandlung konnten auch Addisonkranke günstig beeinflusst werden.

Außer den genannten gibt es noch zahlreiche Angaben im Schrifttum, die auf einen engen Zusammenhang zwischen der NNR-Funktion und dem K-Stoffwechsel hinweisen. HARROP u.s. Mitarb. ferner ALLERS konnten den K-Gehalt des Blutes epinephrektomierter Tiere auf dem normalen Spiegel erhalten, wenn der K-Gehalt der Nahrung vermindert wurde. Die verhältnismäßig geringe Steigerung des K-Gehaltes der Nahrung hatte aber alsbald eine wesentliche Erhöhung der K-Werte des Blutplasmas zur Folge, wodurch die Tiere zugrunde gingen. ZWEMER und TRUSZKOWSKI fanden ebenfalls, daß epinephrektomierte Ratten durch die K-reiche Nahrung rasch getötet werden; durch Cortin kann hingegen die K-Toleranz beträchtlich gesteigert werden. Nach MARENZI verschwindet i. V. injiziertes K bei normalen Hunden rasch aus dem Blut, bei epinephrektomierten hingegen sehr langsam. Nach ZWEMER und SULLIVAN, ferner ZWEMER und TRUSZKOWSKI wirkt die bei normalen Katzen intraperitoneal injizierte 10 %ige KCl-Lösung nicht giftig und auch nach 400 mg/kg KCl ist in 3 Stunden wieder normaler Plasma-K-Wert zu finden. Bei epinephrektomierten Tieren verursachen jedoch sogar 150 mg/kg die anhaltende Steigerung des Plasma-K-s und 200—250 mg/kg töten das Tier, während der Blutplasmawert des normalen Tieres durch diese Menge nicht erhöht wird. ZWEMER und TRUSZKOWSKI empfehlen zur Diagnose der Nebenniereninsuffizienz die Bestimmung der Blut-K-Kurve nach Verabreichung von KCl. Unseres Wissens wurde der Na- und K-Gehalt des Blutes bei hypertrophischen Nebennieren bisher noch nicht untersucht. Aus den Ergebnissen dieser Untersuchungen kann man aber — wie unten weiter gezeigt wird — nicht nur auf die Hyperfunktion der NNR schließen, sondern auch den Zusammenhang zwischen dem Na- und K-Stoffwechsel und der NNR-Funktion näher beleuchten.

In Anbetracht der Beobachtungen von KENDALL und INGLE, ferner THORN u.s. Mitarb. gelangten wir zu der Annahme, daß bei Hyperfunktion der NNR die Verschiebung des Na- und K-Stoffwechsels in entgegengesetzter Richtung als bei der Insuffizienz der Nebenniere zu erwarten ist. Zur Klärung dieser Frage führten wir Tierversuche aus. Im Laufe derselben stellten wir zunächst fest, welche Wirkung die zur Erzeugung der Nebennierenhypertrophie durch uns gebrauchte einmalige NH<sub>4</sub>OH-Menge auf den Na- und K-Spiegel des Blutserums des Versuchstieres ausübe. Durch Reihenversuche bestimmten wir hierauf die Änderungen des Na- und K-Gehaltes im Blutserum während und, eine gewisse Zeit lang,

nach der protrahierten Ammoniakbehandlung, d. h. in verschiedenen Phasen der in Entwicklung begriffenen Nebennierenhypertrophie. Bei den Versuchen teilten wir die 2200—3200 schweren Kaninchen in 2 Gruppen.

**Gruppe I.** An 6 Kaninchen wurde der Na- und K-Gehalt des Blutserums  $\frac{1}{2}$ , 1, 2, 20 und 48 Stunden nach der Verabreichung von 60 ccm einer 0,5 %-igen  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Lösung durch die Magensonde untersucht.

**Gruppe II.** Zur Erzeugung der Nebennierenhypertrophie erhielten 22 Kaninchen 3 Monate hindurch jeden zweiten Tag 50—70 ccm 0,5 %  $\text{NH}_4\text{OH}$  in allmählich ansteigenden Mengen durch die Magensonde. Die so behandelten Tiere teilten wir abermals in 3 Gruppen und untersuchten den Na- und K-Gehalt im Blutserum je einer Gruppe wöchentlich. 10 Tiere der Gruppe 1 untersuchten wir 1 und 2 Wochen nach Beginn der Versuche, je 6 Tiere der Gruppen 2 und 3 wurden in der 3. und 4. Woche abwechselnd untersucht. Die Bestimmung des Serum-Na- und K-Gehaltes wurde bei den verschiedenen Tiergruppen wöchentlich nur einmal vorgenommen, um das Blut der Tiere zu schonen.

Das Serum-Na bestimmten wir nach ROURKE, das Serum-K nach dem Verfahren von KRAMER und TISDALL. Vor der Ammoniakbehandlung bestimmten wir den normalen Na- und K-Wert im Blutserum jedes Tieres im Rahmen zweier paralleler Versuche und verwendeten den Durchschnittswert als normalen Ausgangswert. Die Bestimmungen nach der Ammoniakbehandlung wurden auch stets doppelt ausgeführt und der Durchschnittswert verwendet. Als Ergebnis fanden wir im Blutserum gesunder Kaninchen: Na-Gehalt 350—376 mg %, im Durchschnitt 362 mg %; K-Gehalt 16,10—20,94 mg %, im Durchschnitt 17,58 mg %.

Als Durchschnittswert des Na-Gehaltes im Blutserum normaler Tiere bzw. Menschen geben die verschiedenen Verfasser an: DENIS (Kaninchen) 355 mg %, GROSS und UNDERHILL (Hunde)

Tabelle 5.

*Der Natriumgehalt des Blutserums der Kaninchen nach der einmaligen Dosis von 60 cm<sup>3</sup>  $\frac{1}{2}$ %iger Ammoniumhydroxydlösung.*

Nr.	Vor der Ammoniakgabe mg %	Serumnatrium nach der Ammoniakgabe									
		1/2 Stunde		1 Stunde		2 Stunden		20 Stunden		48 Stunden	
		mg %	Diff. %	mg %	Diff. %	mg %	Diff. %	mg %	Diff. %	mg %	Diff. %
I	360	320	—11	310	—14	300	—17	364	+1	388	+8
II	356	347	—3	318	—11	305	—14	325	—9	378	+6
III	368	332	—10	312	—15	308	—16	376	+2	376	+2
IV	364	350	—4	345	—5	320	—11	333	—9	388	+7
V	360	340	—6	328	—9	321	—11	393	+9	396	+10
VI	370	332	—10	318	—14	310	—16	390	+5	410	+11
Mittelwert.	363	337	—7	322	—11	310	—16	360	—1	386	+7

301—315 mg %, KRAMER und TISDALL (Kinder) 355 mg %, LAUDAT und GRANDSIRE (erwachsene Menschen) 334—346 mg %, Mc VICAR und ROSS (Mensch) 365 mg %, MANZINI (Mensch und Hund) 335—340 mg %, MARENZI (Hund) 385 mg %.

K-Gehalt: DENIS (Kaninchen) 19,9 mg %, GROSS und UNDERHILL (Hund) 20—31,8 mg %, MANZINI (Mensch) 20—24 mg % (Hund) 19,1—23,1 mg %, Mc VICAR und ROSS (Mensch) 20,7 mg %, KRAMER und TISDALL (Kinder) 19,5, SPIRO (erwachsener Mensch) 17,5—22,5 mg %, MARENZI (Hund) 20,3 mg % im Durchschnitt.

Tabelle 6.

*Der Kaliumgehalt des Blutserums der Kaninchen nach der einmaligen Dosis von 60 cm<sup>3</sup> ½%iger Ammoniumhydroxydlösung.*

Nr.	Vor der Ammoniakgabe mg %	Serumkalium nach der Ammoniakgabe									
		½ Stunde		1 Stunde		2 Stunden		20 Stunden		48 Stunden	
		mg %	Diff. %	mg %	Diff. %	mg %	Diff. %	mg %	Diff. %	mg %	Diff. %
I	19.35	15.33	—21	14.00	—28	13.20	—32	12.70	—34	18.31	— 5
II	16.10	11.78	—27	11.00	—32	12.60	—22	12.12	—25	15.47	— 4
III	16.15	14.20	—12	12.49	—22	13.00	—19	12.78	—20	16.04	0
IV	16.62	14.60	—14	14.00	—16	12.80	—23	11.07	—33	16.47	0
V	17.80	14.00	—21	13.17	—26	12.32	—31	10.15	—43	14.76	—17
VI	18.40	13.80	—25	13.10	—29	12.00	—35	10.20	—45	18.00	— 2
Mittelwert.	17.43	13.95	—20	12.96	—26	12.65	—27	11.83	—33	16.50	— 7

Tabelle 5. (Gruppe I) zeigt, daß der Na-Gehalt des Blutserums ½ Stunde nach der einmaligen Gabe von 60 ccm 0,5 %  $\text{NH}_4\text{OH}$  in jedem Fall vermindert sei. Später nimmt die Na-Verminderung noch weiter zu, um den niedrigsten Wert 2 Stunden nach der Ammoniakgabe zu erreichen, dabei senkte sich der Na-Gehalt vom dem Normalwert 356—370 mg % auf 300—321 mg %, im Durchschnitt von 363 mg % auf 310 mg % (=16 %). Bei 2 von den 6 Tieren zeigte sich noch 20 Stunden später deutliche Serum-Na-Abnahme, bei 2 anderen Tieren hatte sich zu diesem Zeitpunkt nahezu der Ausgangswert eingestellt und bei weiteren 2 Kaninchen wurde der Ausgangswert sogar überschritten (5—9%). 48 Stunden nach der Ammoniakgabe war der Na-Gehalt des Serums bei 2 Tieren etwas, bei 4 Tieren deutlich (7—11 %) über den Ausgangswert gestiegen u. zw. von dem Normalwert 356—370 mg % auf 368—410 mg %, im Durchschnitt von 363 mg % auf 386 mg %. Nach der einmaligen  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Gabe zeigte demnach der Na-Gehalt des Blutserums im Vergleich zum Ausgangswert in den ersten 24 Stunden eine Senkung, in den zweiten 24 Stunden in gewissem Maße ein Anstieg.

Tabelle 6. bezieht sich auf den K-Gehalt des Blutserums, der sich nach der einmaligen Ammoniakgabe ebenfalls senkt; die K-Abnahme ist noch deutlicher als die Na-Abnahme. ½ Stunde nach.

der Ammoniakgabe sinkt der K-Gehalt vom Normalwert 16,10—19,35 mg % auf 11,78—15,33 mg %, im Durchschnitt von 17,43 mg % auf 13,95 mg % ( $= -20\%$ ). In den folgenden Stunden nimmt die Senkung weiter zu; der niedrigste Serum-K-Wert wird 20 Stunden nach der Ammoniakgabe erreicht: d. i. eine Senkung von 16,10—19,35 mg % auf 10,15—12,78 mg % ( $= -20-43\%$ ), im Durchschnitt von 17,43 mg % auf 11,83 mg % ( $= -33\%$ ). Später nähert sich der Serum-K-Wert dem Normalspiegel, der Ausgangswert wird aber in 48 Stunden nur in 2 Fällen erreicht, während sich der K-Wert bei 4 Tieren auch zu diesem Zeitpunkt noch unter dem Ausgangswert befindet. In den ersten 24 Stunden nach der einmaligen Ammoniakgabe senkt sich demnach der Serum-K-Gehalt allmählich, um sich in den zweiten 24 Stunden dem Ausgangswert zu nähern; in der Mehrzahl der Fälle (4 Tiere) wird aber der Ausgangswert in 48 Stunden noch nicht erreicht.

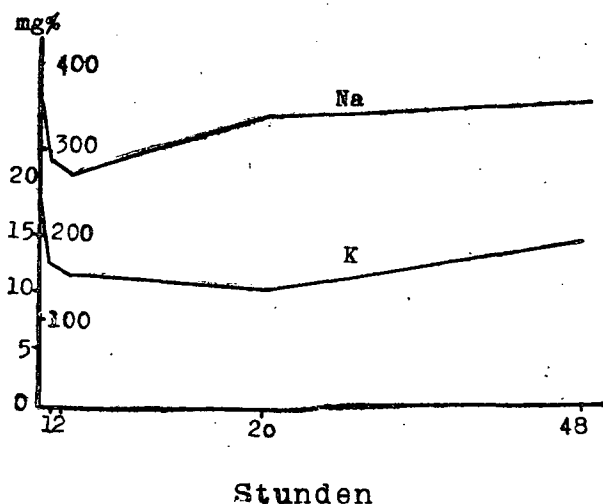


Abb. 10. Blutserum-Natrium- und Kaliumgehalt: Änderung desselben nach einer Dosis 0,5 % 60 ccm  $\text{NH}_4\text{OH}$ .

Nach der einmaligen Gabe von 60 ccm 0,5 %  $\text{NH}_4\text{OH}$  (akute Wirkung) ist somit in den ersten 24 Stunden eine Verminderung des Na- und K-Gehaltes des Blutserums festzustellen; die K-Verminderung ist dabei deutlicher als die Na-Abnahme. Die letztere erreicht den Tiefpunkt in 2, die erstere in 20 Stunden. In den zweiten 24 Stunden steigt der Na-Gehalt des Serums etwas über den Ausgangswert, der K-Gehalt erreicht entweder den Ausgangswert oder er bleibt noch 48 Stunden nach der Ammoniakgabe etwas unter dem Ausgangswert (s. Abb. 10).

Aus Tab 7. ist zu ersehen, daß der Na-Gehalt des Blutserums bei protrahierter Ammoniakbehandlung allmählich zunimmt. Bei Erhöhung der Ammoniakgaben nimmt der Grad der Na-Vermehrung vorübergehend etwas ab und der Na-Gehalt kann in einzelnen Fällen sogar unter den Ausgangswert sinken. Nach „Gewöhnung“ an die Vergiftung (etwa in 2 Wochen) nimmt der Na-Gehalt abermals deutlich zu und überschreitet alsbald wieder den Ausgangswert. Nach

*Aenderung des Natriumgehaltes des Blutserums der  
Ammoniumhydroxyd-Behandlung.*

Nr.	Vor der Behand- lung	Natriumgehalt in den Wochen											
		1.		2.		3.		4.		5.		6.	
		mg	o/o	mg	o/o	mg	o/o	mg	o/o	mg	o/o	mg	o/o
1	376	394	+ 5	414	+10	—	—	—	—	—	—	—	—
2	864	434	+19	420	+15	—	—	—	—	—	—	—	—
3	367	396	+ 8	410	+12	—	—	—	—	—	—	—	—
4	350	380	+ 9	422	+21	—	—	—	—	—	—	—	—
5	356	410	+15	416	+17	—	—	—	—	—	—	—	—
6	354	389	+10	398	+12	—	—	—	—	—	—	—	—
7	365	416	+14	410	+12	—	—	—	—	—	—	—	—
8	370	420	+12	408	+10	—	—	—	—	—	—	—	—
9	372	434	+14	415	+12	—	—	—	—	—	—	—	—
10	376	400	+ 6	390	+ 4	—	—	—	—	—	—	—	—
11	371	—	—	—	—	354	- 5	—	—	322	-13	—	—
12	350	—	—	—	—	367	+ 5	—	—	350	0	—	—
13	358	—	—	—	—	380	+ 6	—	—	372	+ 1	—	—
14	350	—	—	—	—	392	+12	—	—	365	+ 4	—	—
15	363	—	—	—	—	377	+ 4	—	—	360	- 1	—	—
16	365	—	—	—	—	411	+13	—	—	350	- 4	—	—
17	356	—	—	—	—	—	—	398	+12	—	—	400	+12
18	374	—	—	—	—	—	—	390	+ 4	—	—	410	+10
19	350	—	—	—	—	—	—	422	+20	—	—	400	+14
20	355	—	—	—	—	—	—	380	+ 7	—	—	390	+10
21	360	—	—	—	—	—	—	390	+ 8	—	—	390	+ 8
22	370	—	—	—	—	—	—	385	+ 4	—	—	395	+ 7
Mittel- wert.	362	407	+11	410	+13	380	+ 8	394	+ 9	353	- 2	397	+10

Abschluß der Behandlung wird die Na-Vermehrung des Serums noch ausgeprägter: 2 Wochen nach Abschluß der Behandlung besteht noch ansteigende Tendenz und es scheint, daß der Na-Gehalt eine gewisse Zeit lang ständig auf einem höheren Niveau bestehen bleibt.

Das Verhalten des Serum-Kaliums zeigt Tabelle 8. Bei der protrahierten Ammoniakbehandlung kommt es anfangs zur allmählich fortschreitenden Abnahme. Die stärkste K-Vermin- derung ist in der 6. Woche nach Beginn der Behandlung zu beobachten, nachher nähert sich der K-Gehalt allmählich dem Normalwert. Bei Erhöhung der Ammoniakgaben nehmen die K-Werte anfangs stets ab, um nach Eintritt der „Gewöhnung“ wieder anzusteigen; sie nähern sich also bis zu einem gewissen Grad dem Ausgangswert, bleiben aber nicht nur am Ende der Behandlung, sondern auch noch 2 Wochen später wesentlich niedriger als dieser. Die Schwankungen des Serum-Na- und K-Gehaltes sind auf den 11—12 Abbildungen übersichtlich dargestellt.

Die protrahiert mit Ammoniak behandelten Kaninchen wurden 3 Wochen nach Abschluß der Behandlung durch Luftembolie ge-



*Kaninchen in verschiedenen Phasen der dauernden  
bzw. der Nebennierenhypertrophie.*

des Blutserums der Behandlung						In den Wochen nach der Behandlung						Gewicht beider Nebennieren
7.		8.		9.		10.		11.		12.		
mg 0/0	Diff. 0/0	mg 0/0	Diff. 0/0	mg 0/0	Diff. 0/0	mg 0/0	Diff. 0/0	mg 0/0	Diff. 0/0	mg 0/0	Diff. —	
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	88
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	90
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	68
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	62
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	79
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	69
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	66
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	65
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	69
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	72
386	+ 4	—	—	398	+ 7	—	—	440	+20	—	—	108
398	+14	—	—	425	+21	—	—	455	+30	—	—	69
400	+12	—	—	415	+16	—	—	440	+23	—	—	82
390	+12	—	—	420	+20	—	—	413	+18	—	—	68
399	+10	—	—	408	+12	—	—	453	+25	—	—	78
398	+ 9	—	—	422	+16	—	—	439	+21	—	—	82
—	—	435	+22	—	—	430	+21	—	—	450	+28	75
—	—	420	+12	—	—	425	+14	—	—	457	+21	88
—	—	410	+17	—	—	435	+24	—	—	452	+28	82
—	—	425	+20	—	—	440	+24	—	—	448	+26	88
—	—	415	+15	—	—	419	+16	—	—	458	+26	152
—	—	410	+11	—	—	398	+ 8	—	—	465	+25	96
394	+10	419	+16	415	+15	425	+16	440	+23	455	+26	81.18

tötet. Bei der Bestimmung des Gewichtes der Nebennieren zeigte sich, daß es infolge der protrahierten Ammoniakbehandlung es auch in dieser Versuchreihe zu einer wesentlichen (etwa 100%-igen) Hypertrophie der NNR gekommen ist.

Wir konnten feststellen, daß der Na- und K-Gehalt des Blutserums nach der einmaligen Gabe (akute Wirkung) von  $\text{NH}_4\text{OH}$  deutlich abnimmt, was für einen Alkaliverlust des Organismus spricht. Dieser Befund steht in jeder Beziehung mit unserer früheren Feststellung im Einklang, wonach die Einwirkung von  $\text{NH}_4\text{OH}$  die Verminderung der Alkalireserve des Blutserums und die Erhöhung des  $\text{pH}$  zur Folge hat d. h. daß es zur *Azidose* kommt.

Im Laufe der weiteren Versuche fanden wir, daß der Na-Gehalt des Blutserums parallel mit dem Fortschreiten der Ammoniakbehandlung — also mit der Entwicklung der Nebennierenhypertrophie — allmählich zunahm, der K-Gehalt aber beträchtlich abnahm. Bei den Kaninchen mit Hypertrophie und Hyperfunktion der Nebennieren zeigt der Na- und K-Gehalt des Blutserums eine Verschiebung, welche die entgegengesetzte Richtung jener Verschiebung aufweist, wie sie bei Addisonkranken bzw. bei epinephrekto-



*Änderung des Kaliumgehaltes des Blutserums der  
Ammoniumhydroxyd-Behandlung,*

Nr.	Vor der Behandlung	Kaliumgehalt des in den Wochen der											
		1.		2.		3.		4.		5.		6.	
		mg	Diff.	mg	Diff.	mg	Diff.	mg	Diff.	mg	Diff.	mg	Diff.
	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o
1	17.17	12.07	30	13.51	21	—	—	—	—	—	—	—	—
2	16.12	11.29	30	11.38	30	—	—	—	—	—	—	—	—
3	20.94	15.19	27	13.70	35	—	—	—	—	—	—	—	—
4	19.04	14.83	22	13.06	31	—	—	—	—	—	—	—	—
5	18.36	12.49	32	14.11	23	—	—	—	—	—	—	—	—
6	19.80	14.48	27	5.18	74	—	—	—	—	—	—	—	—
7	18.62	14.05	25	4.68	75	—	—	—	—	—	—	—	—
8	17.15	11.57	33	5.46	68	—	—	—	—	—	—	—	—
9	16.20	6.88	57	4.54	72	—	—	—	—	—	—	—	—
10	17.20	12.30	28	7.16	58	—	—	—	—	—	—	—	—
11	18.89	—	—	—	—	14.62	23	—	—	15.69	18	—	—
12	17.35	—	—	—	—	10.93	37	—	—	14.02	19	—	—
13	19.45	—	—	—	—	10.15	48	—	—	12.35	37	—	—
14	16.75	—	—	—	—	12.42	26	—	—	11.31	33	—	—
15	18.74	—	—	—	—	8.34	56	—	—	13.51	28	—	—
16	16.90	—	—	—	—	9.23	45	—	—	12.21	27	—	—
17	18.17	—	—	—	—	—	—	11.21	38	—	—	5.64	74
18	17.96	—	—	—	—	—	—	9.79	45	—	—	2.58	85
19	16.98	—	—	—	—	—	—	8.09	52	—	—	3.48	80
20	18.37	—	—	—	—	—	—	8.34	55	—	—	4.47	76
21	15.99	—	—	—	—	—	—	4.18	74	—	—	4.68	70
22	16.89	—	—	—	—	—	—	5.18	69	—	—	3.90	77
Mittelwert.	17.58	12.52	31	9.28	49	10.95	39	7.79	56	13.18	27	4.12	77

mierten Versuchstieren zu sehen ist. Die *Hyperfunktion der Nebennieren* läßt sich demnach durch die *Zunahme des Serum-Na* und die gleichzeitige *Abnahme des Serum-K* auch *in vivo nachweisen*. Es muß aber betont werden, daß man nur aus dem Verhalten des Serum-Na oder des Serum-K keine sicheren Schlüsse auf die Funktion der Nebenniere ziehen kann, sondern nur aus den Ergebnissen, die sich auf das parallele Verhalten beider Stoffe beziehen. BROUN und STOYANOVA fanden nämlich bei der durch Milchsäureinjektionen erzeugten Azidose der Hunde eine Verminderung des Serum-Ks. Nach ZAMORANI vermindert sich das Serum-K bei Hunden und Kaninchen nach Injektionen von Calciumisobutytrat, Mononatriumphosphat und Trinatriumphosphat. Nach LIPOW, REED und WEAVER sinkt der K-Gehalt des Blutserums bei Hunden während der Äthernarkose, der Na-Gehalt nimmt jedoch nach einer anfänglichen Senkung zu. Nach CATTEL und Mc KEEN nimmt das Serum-K nach Salzsäureinjektionen wesentlich ab, bei der Dial-Narkose, bei Einatmen von 10% CO<sub>2</sub> und bei der Asphyxie nimmt der K-Gehalt zu. Das verschiedene Verhalten des Serum-K ist um so bemerkenswerter, da sich auf die genannten Einwirkungen stets

belle 8.

*Kaninchen in verschiedenen Phasen der dauernden  
bzw. der Nebennierenhypertrophie.*

Blutserums Behandlung								In den Wochen nach der Behandlung				Gewicht beider Nebennieren  cg
7.		8.		9.		10.		11.		12.		
mg 0/0	Diff 0/0	mg 0/0	Diff. 0/0	mg 0/0	Diff. 0/0	mg 0/0	Diff. 0/0	mg 0/0	Diff. 0/0	mg 0/0	Diff. 0/0	
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	88
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	90
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	68
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	62
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	79
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	69
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	66
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	65
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	69
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	72
12.49	34	—	—	15.00	21	—	—	14.30	30	—	—	108
12.13	30	—	—	16.11	7	—	—	15.00	13	—	—	69
13.22	32	—	—	16.40	16	—	—	14.80	29	—	—	82
12.13	28	—	—	15.05	10	—	—	13.00	22	—	—	68
12.49	33	—	—	13.27	29	—	—	13.04	30	—	—	78
11.34	33	—	—	12.50	26	—	—	12.65	25	—	—	82
—	—	11.90	35	—	—	14.06	23	—	—	14.00	28	75
—	—	12.49	30	—	—	13.12	27	—	—	13.98	22	88
—	—	12.92	30	—	—	10.50	37	—	—	12.10	29	82
—	—	13.34	27	—	—	9.14	50	—	—	13.62	25	88
—	—	11.64	27	—	—	12.14	25	—	—	12.14	25	152
—	—	12.49	26	—	—	14.48	14	—	—	14.00	17	96
13.13	32	12.40	34	14.72	18	12.24	29	13.30	25	13.36	26	81.18

die Azidose entwickelt. Nach BACHROMEJEV und D'SILVA nimmt das Serum-K auch nach Adrenalininjektionen stark zu. HOUSSAY u. s. Mitarb. zeigten, daß die Wirkung der Asphyxie, welche die Vermehrung des Serum-K zur Folge hat, ausbleibt, wenn die Nebennieren oder die Leber exstirpiert oder die Splanchnici durchtrennt werden. In einem Fall von akuter NaOH-Vergiftung konnte ich Vermehrung des Serum-Na und Azidose nachweisen.

Die Tatsache, daß bei Nebennierenmangel oder Insuffizienz Azidose entsteht und, daß die Azidose die Hypertrophie der Nebennieren zur Folge hat, spricht dafür, daß der Alkali-Stoffwechsel durch die Nebennieren geregelt wird: die Ausscheidung des Natriums wird zurückgehalten, jene des Kaliums gefördert.

NITSCHKE bereitete (1938) durch Alkohol-Eisessig-Extraktion einen NNR-Extrakt, durch dessen Verwendung der Blutplasma-K-Gehalt normaler Meerschweinchen von 29—39 mg % in 24 Stunden auf 11—19 mg % vermindert wurde. Dieses Ergebnis konnte durch den nach SWINGLE und PFIFFNER hergestellten Rindenextrakt nicht erzielt werden. Die NNR produziert demnach eine besondere Hormonfraktion, die das Serum-K vermindert. Aus diesen

Tatsachen folgt ferner, daß die anläßlich der Ammoniakbehandlung entstehende NNR-Hypertrophie bzw. Hyperfunktion auch mit der Bildung größerer Mengen jenes Hormons einhergehe, das den K-Stoffwechsel regelt und im besonderen die Verminderung des Serum-K herbeiführt. Hieraus folgt schließlich, daß man in allen jenen Fällen, bei denen K in größeren Mengen im Organismus retiniert wird und auch bei exogenen K-Vergiftungen, den aus der hyperfunktionierenden Nebenniere hergestellten Rindenextrakt zur Steigerung der Ausscheidung des K-Überschusses, d. h. zur Entgiftung des Organismus, therapeutisch anwenden kann.

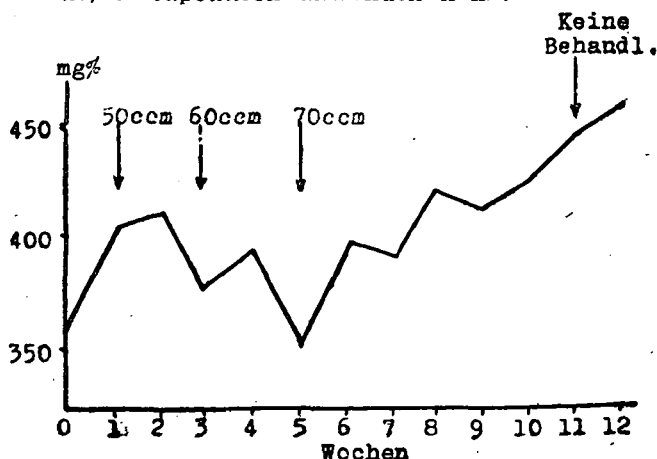


Abb. 11. Dauernder Anstieg des *Blut-Na-Gehalts* der Kaninchen bei NNR-Hypertrophie infolge der 10 Wochen dauernden Behandlung von jedem 2. Tag 50—70 ccm 0,5%  $\text{NH}_4\text{OH}$  (Rindenhyperfunktion).

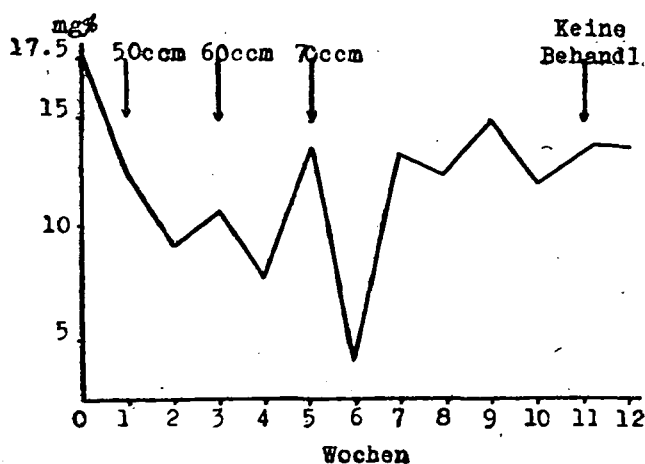


Abb. 12. Dauernde Senkung des *Blutserum-Kaliumgehalts* der Kaninchen bei 10 Wochen dauernder Behandlung mit 50—70 ccm der 0,5 %-igen  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Lösung jeden zweiten Tag und NNR-Hypertrophie (Rindenhyperfunktion).

HARTMAN und SPOOR konnten 1940 aus dem NNR-Extrakt durch ein gewisses Verfahren zwei Fraktionen isolieren. Die eine Fraktion ist mit dem Cortin identisch und kann epinephrektomierte Tiere am Leben erhalten, ohne jedoch die Na-Retention zu beeinflussen. Die andere Fraktion bewirkt die Na-Retention und wird daher Natriumfaktor genannt. HARTMAN u.s. Mitarb. zeigten ferner, daß das Serum-Na bei normalen Tieren durch den Na-Faktor erhöht werde und, daß epinephrektomierte Katzen und Hunde durch den Na-Faktor vor dem Na-Verlust bewahrt werden, was durch Cortin allein nicht zu erzielen ist. Außer der Erhöhung des Serum-Na übt der Na-Faktor bei normalen Tieren keinerlei Wirkung auf den Kalium-, Harnstoff- und Zuckergehalt des Blutes aus. Die NNR produziert somit ein besonderes Hormon, durch das der Na-Stoffwechsel geregelt wird. Bei dem Vergleich der Ergebnisse von HARTMAN u.s. Mitarb. mit unseren oben erwähnten Ergebnissen zeigt sich, daß bei der Hyperfunktion, der durch die Ammoniakbehandlung hypertrophisch gewordenen Nebennieren, auch der Natriumfaktor in größeren Mengen in den Organismus gelange als normalerweise. Durch unsere Versuche wird daher die gesteigerte NNR-Funktion der durch Ammoniak hypertrophisch gewordenen Nebennieren bewiesen.

### *Zusammenfassung.*

Zunächst wurde die Wirkung einer einmaligen Gabe von 60 ccm, 0,5 %  $\text{NH}_4\text{OH}$  auf den Na- und K-Gehalt des Blutserums von 6 Kaninchen untersucht. Hierauf erhielten 22 Kaninchen 10 Wochen lang jeden zweiten Tag je 50—70 ccm 0,5 %  $\text{NH}_4\text{OH}$  durch die Magensonde, wodurch Nebennierenhypertrophie entstand. Während und nach dieser Behandlung wurde der Na- und K-Gehalt des Blutserums wöchentlich einmal untersucht. Ergebnisse:

1. Nach der einmaligen Gabe: Schon in  $\frac{1}{2}$  Stunde sinkt der Na-Gehalt; diese Senkung erreicht ihren Tiefpunkt in 2 Stunden. In 20 Stunden wird der Ausgangswert nahezu erreicht, in 48 Stunden beträgt der Na-Gehalt sogar etwas mehr als der Ausgangswert.

2. Einmalige Gabe: der K-Gehalt sinkt ebenfalls in  $\frac{1}{2}$  Stunde. Diese K-Senkung wird später allmählich ausgeprägter; den Tiefpunkt wird in 20 Stunden erreicht, in 48 Stunden wird entweder der Ausgangswert erreicht oder der K-Gehalt bleibt etwas vermindert.

3. Die durch die akute Ammoniakwirkung entstandene Serum-Na- und K-Verminderung bedeutet einen Alkaliverlust, was in vollem Einklang mit den früheren Feststellungen steht: auf  $\text{NH}_4\text{OH}$  sinkt die Serum-Alkalireserve, die  $\text{pH}$  steigt an, es entsteht demnach die Azidose.

4. Protrahierte Ammoniakbehandlung: Allmählich fortschreitende Vermehrung des Serum-Na-Gehaltes; 2 Wochen nach Abschluß der Behandlung beträgt der Na-Gehalt noch immer bedeutend mehr als der Ausgangswert.

5. Protrahierte Ammoniakbehandlung: Der K-Gehalt des Serums ist stark vermindert und beträgt 2 Wochen nach Abschluß der Behandlung noch immer bedeutend weniger als der Ausgangswert.

6. Da der Na- und K-Gehalt des Blutserums der Kaninchen mit hypertrophischen Nebennieren eine Verschiebung in entgegengesetzter Richtung aufweist u. zw. eine Verschiebung, wie sie bei Nebenniereninsuffizienz zu beobachten ist, darf angenommen werden, daß die gleichzeitige Vermehrung des Serum-Na, bzw. Verminderung des Serum-K, infolge der Hyperfunktion der NNR zustande gekommen sei. Dafür spricht auch, daß im Gegensatz zu der akuten Ammoniakwirkung bei der protrahierten Behandlung ein Ansteigen des Serum-Na zu beobachten ist.

7. Die gleichzeitige Vermehrung des Serum-Na und Verminderung des Serum-K darf daher als eine auch in vivo nachweisbare Erscheinung der gesteigerten Nebennierenfunktion angesprochen werden.

8. Die beschriebenen Versuche bieten daher einerseits einen neuen Beweis für die Hyperfunktion der hypertrophischen Nebennieren, andererseits ist die Möglichkeit gegeben, die Hyperfunktion der NNR auch im lebenden Organismus nachzuweisen.

## **10. Die Wirkung des Rindenextraktes der Nebennieren mit Hyperfunktionshypertrophie auf den Leber- und Muskelglykogengehalt epinephrektomierter weißer Mäuse.**

THADDEA, BRITTON und SILVETTE, FITZGERALD u. a. konnten einwandfrei beweisen, daß der Glykogengehalt der Leber und Muskeln epinephrektomierter Tiere wesentlich abnehme und daß nach Behandlung mit NNR-Extrakt wieder normale Leber- und Muskelglykogenwerte erreicht werden. Nach BRITTON kommt es sogar bei normalen Tieren nach mächtigen Gaben von NNR-Extrakt zur Vermehrung des Leber- und Muskelglykogengehaltes. Diese Feststellung läßt wahrscheinlich erscheinen, daß die gesteigerte Funktion der NNR zur kräftigeren Glykogenbildung führe. Sie ist aber nicht als sicherer Beweis anzusprechen. Diese Frage kann auf zwei Arten zufriedenstellend beantwortet werden. Einerseits kann man den Glykogengehalt der Leber und Muskeln bei Tieren mit hyperfunktionierender Nebenniere mit dem Leber- und Muskelglykogengehalt normaler Tiere vergleichen. Andererseits vergleicht man den Glykogengehalt der Leber und der Muskeln normaler und epinephrektomierter Tiere mit dem Leber- und Muskelglykogengehalt epinephrektomierter Tiere, die mit verschiedenen Verdünnungen eines Rindenextraktes aus normalen und hyperfunktionierenden Nebennieren behandelt worden sind. Bei unseren Versuchen bedienten wir uns des an zweiter Stelle genannten Verfahrens und führten unsere Untersuchungen an infantilen epinephrektomierten weißen Mäusen aus, an denen der Wirkungsgrad der Rindenextrakte aus normalen und aus jenen Kaninchennebenieren geprüft wurde, die durch die Ammoniakbehandlung hypertrophisch geworden waren und eine gesteigerte Funktion aufgewiesen hatten.

Zu den Glykogenbestimmungen verwendeten wir das Verfahren von GOOD, KRAMER und SOMOGYI. Zu den Untersuchungen benützten wir stets frische Organe, d. h., die den Mäusen gleich

nach dem Tode entnommene Leber oder Extremitätenmuskulatur. Nach der Vorschrift wurde das Untersuchungsmaterial nach der genauen Gewichtsbestimmung sogleich in 2 ccm 30% KOH (in ein Pyrex-Gefäß) gebracht und anschließend 20 Minuten im heißen Wasserbad erhitzt, wodurch sich die Organe vollkommen lösten. Hierauf wurde 1,2 Vol. absoluter Alkohol hinzugefügt, weiter gekocht und dann auf Zimmertemperatur abgekühlt. Während des Abkühlens wird das ganze Glykogen gefällt (ohne die Dextrin- und N-haltigen Stoffe). Zentrifugieren, die Flüssigkeit über dem Niederschlag absaugen, den Niederschlag mit abs. Alkohol waschen; der größte Teil des Alkohols wird abgesogen, den Rest läßt man im Wasserbade verdunsten. Das Glykogen wird mit  $1/n$   $H_2SO_4$  in einem fest verschlossenen Glasgefäß 2 bis 2,5 Stunden im Wasserbade erhitzt und unter Verwendung von Lakmus als Indikator mit NaOH neutralisiert. Nun bringt man den ganzen Stoff in einen 20 ccm Meßkolben und ergänzt mit destill. Wasser auf 20 ccm. Mit einem Bruchteil dieser Stammlösung werden stets zwei parallele Zuckerbestimmungen nach Hagedorn-Jensen ausgeführt. Der gewonnene Glukosewert wird mit 0,925 multipliziert; das Produkt entspricht der entsprechenden Glykogenmenge. Der so erhaltene Glykogenwert ist auf 1 g Leber- bzw. Muskelgewebe zu berechnen und wird in mg % ausgedrückt.

Die Ergebnisse unserer Glykogenuntersuchungen zeigen die folgenden Tabellen.

Tabelle 9.

*Der Glykogengehalt der Leber und der Muskeln der unbehandelten normalen und der nebennierenlosen infantilen weißen Mäuse.*

Nermale Mäuse					Nebennierenlose Mäuse				
Nr.	Leber- ge- wicht g	Leber- gly- kogen mg o/o	Ge- wicht des ge- prüften Muskels g	Mus- kel- gly- kogen mg o/o	Leber- ge- wicht g	Leber- gly- kogen mg o/o	Ge- wicht des ge- prüften Muskels g	Mus- kel- gly- kogen mg o/o	Lebens- dauer nach der Neben- nieren- exstirpation
1	0.4386	2873	0.6056	22.6	0.4524	670	0.5816	620	1 Tag
2	0.4086	2694	0.5425	2097	0.5356	732	0.5962	552	3 Tage
3	0.4970	2843	0.5240	1695	0.4676	780	0.6731	445	3 Tage
4	0.4413	2924	0.5431	1524	0.4649	458	0.6171	560	5 Tage
5	0.4458	2368	0.5263	1968	0.4434	517	0.6273	306	5 Tage
6	0.4044	2758	0.5604	1629	0.4106	659	0.5778	403	5 Tage
7	0.5108	1562	0.4688	2120	0.4509	439	0.6122	348	6 Tage
8	0.4948	1729	0.5690	1370	0.5412	396	0.5631	301	6 Tage
Mittel- wert.	0.4551	2468	0.5424	1816	0.4708	581	0.6060	442	

Die Aufzeichnungen der Tab. 9. beziehen sich auf den Glykogengehalt der Leber und Muskeln infantiler, weißer, 9—9,5 g schwerer Mäuse, teils unter normalen Verhältnissen, teils eine gewisse Zeit nach der Exstirpation der Nebennieren. Bei normalen Mäusen beträgt unserer Berechnung nach der Glykogengehalt der

Leber 1562—2924 mg %, im Durchschnitt 2468 mg %, jener der Muskeln 1370—2226 mg %, im Durchschnitt 1816 mg %. Bei den nebennierenlosen Mäusen fanden wir hingegen folgende Werte: Leber — zur Zeit des nach der Operation erfolgten Todes (1—6 Tage) — 396—780 mg %, im Durchschnitt 581 mg %, Muskeln: 301—620 mg %, im Durchschnitt 442 mg %; der Glykogengehalt zeigt somit eine wesentliche Verminderung. Diese beträgt im Sinne der Durchschnittswerte, Leberglykogen: Von 2468 auf 581 mg % = —76,45 %; Muskelglykogen: Von 1816 auf 442 mg % = —70,15 %.

Tabelle 10.: Glykogengehalt der Leber und Muskeln bei nebennierenlosen 9—9,5 g schweren, infantilen weißen Mäusen, die mit verschiedenen Konzentrationen eines aus der Nebenniere normaler Kaninchen hergestellten Rindenextraktes behandelt wurden; Bestimmungen zu verschiedenen Zeiten nach der Operation.

Extraktkonzentration von 0,30: Unter den damit behandelten Mäusen sank der Leber- und Muskelglykogengehalt der spontan verendeten Tiere am stärksten. Die Abnahme des Muskelglykogens war bei den Tieren, die nach der Operation rascher verendet waren, am ausgeprägtesten. Der Leber- und Muskelglykogengehalt des am 8. Tage nach der Operation getöteten Tieres war entschieden größer als der, der früher spontan verendeten Mäuse derselben Gruppe, aber geringer, als der Durchschnittswert der normalen Tiere (ungezügelter Behandlung).

Extraktkonzentration 0,45: Leberglykogen Durchschnittswert: 1331 mg %, Muskelglykogen Durchschnittswert 1064 mg %, demnach niedriger als normal, aber deutlich mehr, als bei Verwendung des Extraktes 0,30. Diese Erhöhung war sowohl bei den spontan verendeten wie auch bei den am 8. Tage getöteten Mäusen zu beobachten.

Extraktkonzentration 0,67: In einigen Fällen erreicht der Leber- und Muskelglykogengehalt nahezu die normalen Werte, im allgemeinen werden diese aber nicht erreicht, obwohl die Werte höher liegen als bei Verwendung der niedrigeren Konzentrationen. Leberglykogen im Durchschnitt: 1781 mg %, Muskelglykogen: 1481 mg %. Die Wertberechnung ergab, daß die Tagesdosis dieses Extraktes (0,25 ccm) den einer Mäuseinheit entsprechenden Wirkungsstoff enthält; 80 % der Tiere waren am 8. Tage nach der Operation noch am Leben.

Extraktkonzentration 1,0: 100 % der Tiere waren am 8. Tage nach der Operation noch am Leben; die Tiere wurden dann mittels Äther getötet. Die Leber- und Muskelglykogenwerte liegen durchwegs oberhalb der unteren Grenze des Normalwertes, die obere Grenze des Normalwertes wird aber nicht erreicht. Die Durchschnittswerte (Leber: 2013 mg %, Muskel: 1653 mg %) liegen noch etwas unter dem normalen Durchschnittswert.

Auf Grund der Aufzeichnungen auf Tabelle 10 darf man demnach darauf schließen, daß der Leber- und Muskelglykogengehalt der nebennierenlosen Mäuse bei identischen Nahrungsverhältnissen im geraden Verhältnis zur Menge des einverleibten Rindenhormons stehe. Bei der Injektion von weniger Rindenhormon ist in der Leber und Muskulatur weniger, bei Verwendung von mehr Rindenhormon mehr Glykogen vorzufinden. Gibt man von dem aus normalen Ne-

Tabelle 10.

*Der Glykogengehalt der Leber und der Muskeln der nebennierenlosen infantilen weißen Mäuse nach der Behandlung mit verschiedenen Konzentrationen des Nebennierenrindenextraktes normaler Kaninchen.*

Nr.	Mäuse, behandelt mit 0.30 Konzentration des Rindenextrakts normaler Kaninchen					Mäuse, behandelt mit 0.45 Konzentration des Rindenextrakts normaler Kaninchen				
	Zeit und Art des Todes nach der Nebennierenexstirpation	Gewicht der Leber g	Leberglykogen mg %	Gewicht des geprüften Muskels g	Muskelglykogen mg %	Zeit und Art des Todes nach der Nebennierenexstirpation	Gewicht der Leber g	Leberglykogen mg %	Gewicht des geprüften Muskels g	Muskelglykogen mg %
1	Nach 2 Tagen spontan	0.5001	684	0.5740	348	Nach 2 Tagen spontan	0.4706	1135	0.5740	709
2	Nach 3 Tagen spontan	0.4154	796	0.5506	614	Nach 5 Tagen spontan	0.4955	1122	0.5506	878
3	Nach 3 Tagen spontan	0.4122	685	0.5830	869	Nach 8 Tagen getötet	0.4350	1038	0.5830	888
4	Nach 5 Tagen spontan	0.4805	908	0.5670	907	Nach 8 Tagen getötet	0.4441	1128	0.5670	970
5	Nach 8 Tagen getötet	0.4812	1992	0.5460	1035	Nach 8 Tagen getötet	0.5686	1827	0.5460	1334
	Mittelwert.	0.4578	1013	0.5641	754	Mittelwert.	0.4427	1331	0.5641	1064
	Mäuse behandelt mit 0.67 Konzentration des Rindenextraktes normaler Kaninchen					Mäuse, behandelt mit 1.00 Konzentration des Rindenextraktes normaler Kaninchen				
	Zeit und Art des Todes nach der Nebennierenexstirpation	Gewicht der Leber g	Leberglykogen mg %	Gewicht des geprüften Muskels g	Muskelglykogen mg %	Zeit und Art des Todes nach der Nebennierenexstirpation	Gewicht der Leber g	Leberglykogen mg %	Gewicht des geprüften Muskels g	Muskelglykogen mg %
1	Nach 5 Tagen spontan	0.4945	1404	0.6026	1268	Nach 8 Tagen getötet	0.4822	1954	0.4967	1627
2	Nach 8 Tagen getötet	0.5943	1751	0.5758	1885	Nach 8 Tagen getötet	0.5165	2310	0.5631	1945
3	Nach 8 Tagen getötet	0.6320	1851	0.6457	1486	Nach 8 Tagen getötet	0.5349	2134	0.5760	1512
4	Nach 8 Tagen getötet	0.5305	2020	0.6458	1397	Nach 8 Tagen getötet	0.4725	1875	0.5197	1473
5	Nach 8 Tagen getötet	0.5917	1879	0.6221	1368	Nach 8 Tagen getötet	0.5916	1791	0.5345	1710
	Mittelwert.	0.5686	1781	0.6184	1481	Mittelwert.	0.5195	2013	0.5380	1653



Tabelle 11.

*Der Glykogengehalt der Leber und der Muskeln nebennierenloser infantiler weißer Mäuse nach Behandlung mit verschiedenen Konzentrationen Rindenextraktes aus hypertrophischen Nebennieren der Ammoniak-Kaninchen.*

Nr.	Mäuse, behandelt mit 0.13 Konzentration des Rindenextraktes der Ammoniak-Kaninchen					Mäuse, behandelt mit 0.20 Konzentration des Rindenextraktes der Ammoniak-Kaninchen				
	Zeit und Art des Todes nach der Nebennierenexstirpation	Gewicht der Leber g	Leberglykogen mg %	Gewicht des geprüften Muskels g	Muskelglykogen mg %	Zeit und Art des Todes nach der Nebennierenexstirpation	Gewicht der Leber g	Leberglykogen mg %	Gewicht des geprüften Muskels g	Muskelglykogen mg %
1	Nach 1 Tag spontan	0.5710	548	0.5477	493	Nach 7 Tagen spontan	0.5827	1694	0.6946	1079
2	Nach 3 Tagen spontan	0.5381	680	0.4680	828	Nach 8 Tagen getötet	0.5426	5968	0.5320	1627
3	Nach 6 Tagen spontan	0.4403	1603	0.5755	978	" 8 " "	0.6428	4539	0.7036	1944
4	Nach 8 Tagen getötet	0.4231	1935	0.6105	1545	" 8 " "	0.5600	6029	0.5863	1990
5	" 8 " "	0.4715	2190	0.5964	1220	" 8 " "	0.6017	5534	0.4586	1819
	Mittelwert.	0.4888	2062	0.5596	1382	Mittelwert.	0.5839	5517	0.5950	1845
1	Mäuse, behandelt mit 0.30 Konzentration des Rindenextraktes der Ammoniak-Kaninchen					Mäuse, behandelt mit 0.45 Konzentration des Rindenextraktes der Ammoniak-Kaninchen				
	Zeit und Art des Todes nach der Nebennierenexstirpation	Gewicht der Leber g	Leberglykogen mg %	Gewicht des geprüften Muskels g	Muskelglykogen mg %	Zeit und Art des Todes nach der Nebennierenexstirpation	Gewicht der Leber g	Leberglykogen mg %	Gewicht des geprüften Muskels g	Muskelglykogen mg %
1	Nach 8 Tagen getötet	0.5280	6447	0.6091	1992	Nach 8 Tagen getötet	0.4811	5788	0.6103	2578
2	" 8 " "	0.6765	6905	0.7352	1868	" 8 " "	0.5183	6492	0.5066	2985
3	" 8 " "	0.4407	7577	0.6281	2859	" 8 " "	0.5748	7101	0.6421	2750
4	" 8 " "	0.4863	3024	0.5255	1761	" 8 " "	0.5665	6490	0.6938	2947
5	" 8 " "	0.4677	7580	0.6481	2083	" 8 " "	0.5662	6965	0.7536	2895
	Mittelwert.	0.5196	6306	0.6292	2132	Mittelwert.	0.5411	6567	0.6352	2831

bennieren hergestellten Rindenextrakt um 50 % mehr als zum Erhalten des Lebens der Tiere notwendig ist (Konzentration 1,0 = 1,5 Mäuseeinheiten), so nähert sich der Leber- und Muskelglykogengehalt zwar dem Normalwert, doch wird dieser aber nicht ganz erreicht.

Zu Tabelle 11. 9—9,5 g schwere, infantile, nebennierenlose, weiße Mäuse werden mit verschiedenen Konzentrationen eines Rindenextraktes behandelt, der aus den hypertrophischen, hyperfunktionierenden Nebennieren, der mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  behandelten Kaninchen hergestellt wurde; der Leber- und Muskelglykogengehalt der Mäuse wird zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Operation untersucht.

Konzentration 0,20 (= 1 Mäuseeinheit): Nur ein Tier vereren, d. h., je mehr Rindenhormon sie erhalten hatten, um so größer war der Leber- und Muskelglykogengehalt; die normalen Werte wurden hier nicht erreicht. Bei den am 8. Tage nach der Entfernung der Nebennieren getöteten Tieren hingegen näherte sich der Glykogengehalt dem Normalwert, oder die untere Grenze desselben wurde erreicht. Bei der nächsten Gruppe sind die Ergebnisse noch auffallender.

Konzentration 0,20 (= 1 Mäuseeinheit): Nur ein Tier verendete spontan (am 7. Tage); das Leberglykogen erreichte die untere Grenze des Normalwertes, Muskelglykogen blieb noch unter demselben. Die übrigen (4 = 80 %) Tiere waren noch 8 Tage nach der Operation am Leben und wurden dann getötet. Bei diesen 4 Tieren überstieg der Leberglykogengehalt den Normalwert beträchtlich: Leberglykogen betrug 4539—6029 mg %, im Durchschnitt 5517 mg %, also um 123,54 % mehr als der Normalwert (2468 mg %). Auch der Muskelglykogengehalt dieser Tiere erreichte, oder überstieg den Normalwert (Durchschnitt = 1845 mg %).

Konzentration 0,30 (= 1,5 Mäuseeinheiten): am 8. Tage nach der Operation waren 100 % der Tiere am Leben. Leberglykogen ist hier noch höher als bei den Tieren der vorigen Gruppe: 3024—7580 mg %, also im Durchschnitt 6306 mg %, d. h., um 155,51 % mehr. Das Muskelglykogen der Tiere dieser Gruppe übertrifft die Normalwerte im Einzelnen wie im Durchschnitt (= 2132 mg %) um 17,3 %.

Konzentration 0,45 (= 2,25 Mäuseeinheiten): Am 8. Tage nach der Operation waren ebenfalls 100 % der Mäuse am Leben und wurden durch Äther getötet. Leberglykogen: 5788—7101 mg %, im Durchschnitt 6567 mg %, d. h. um 166,09 % mehr als der Normalwert. Muskelglykogen: 2578—2985 mg %, im Durchschnitt 2831 mg %, d. h. um 55,89 % mehr als normalerweise.

Durch den Rindenextrakt der hyperfunktionierenden Nebennieren wird demnach der Leber- und Muskelglykogengehalt bedeutend stärker erhöht als durch einen normalen NNR-Extrakt derselben Mäuseeinheitstärke. Diese Feststellung stellt einen sicheren Beweis dar, daß der Glykogengehalt der Leber und Muskulatur durch die NNR-Hyperfunktion infolge der Ammoniakbehandlung beträchtlich gesteigert werde.

Auf Grund der oben angeführten Ergebnisse läßt sich in Bezug auf die Funktion der NNR noch folgendes sagen. Die Tatsache, daß der Rindenextrakt der hyperfunktionierenden Nebenniere zur Bildung von bedeutend mehr Glykogen führt als der ebenso starke

normale NNR-Extrakt, zeigt, daß das zur Erhaltung des Lebens der Tiere notwendige Hormon mit jenem Stoff des NNR-Extraktes nicht identisch sei, der die Glykogenbildung hervorruft. Mit anderen Worten: In der NNR muß es neben den sog. Vitalhormonen (Corticosteron? Desoxycorticosteron?) auch noch einen glykogenbildenden Stoff geben. Wenn es nicht so wäre, hätten wir nach der Verwendung der NNR-Extrakte aus normalen und hyperfunktionierenden Nebennieren gleicher Mäuseeinheiten bei nebennierenlosen Mäusen zumindest nahezu dieselben Leber- und Muskelglykogenmengen vorfinden müssen. Unsere Ergebnisse lassen sich demnach nur damit erklären, daß in den hyperfunktionierenden NNR-n neben der 6fach vermehrten Vitalhormonmenge eine noch stärker vermehrte Menge des glykogenbildenden Stoffes vorhanden ist.

MEDVEDEVA gelangte auf andere Weise zu einem ähnlichen Ergebnis: Er stellte (1937) unter dem Namen „Corticalin“ einen NNR-Extrakt her, der neben der Senkung des Blutzuckers die Glykogensynthese fördert.

Mit Hilfe dieser Kenntnisse lassen sich die Ergebnisse einer unserer früheren Abhandlungen erklären. Im. J. 1935 berichteten wir, daß bei akuter Ammoniakvergiftung Hyperglykämie, Hyperphosphatämie, Hypocalcämie, Azidose und Lipämie entstehen. Wir dachten s. Z. daran, durch die protrahierte Behandlung mit kleinen Ammoniakgaben Diabetes zu erzeugen, was aber trotz monatelanger Behandlung mißlang. Auf die allmählich ansteigenden Ammoniakgaben (50—80 ccm 0,5 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) stieg zwar der Blutzucker der Kaninchen anfangs mächtig, diese Erhöhung des Blutzuckers erwies sich aber als unbeständig, denn bei längerer Behandlung übertrafen die Blutzuckerwerte den Normalwert immer mehr um ein geringeres Maß. Bei Erhöhung der Ammoniakgaben war abermals eine stärkere Zunahme des Blutzuckers zu beobachten; die Tiere gewöhnten sich aber an die Ammoniakgaben und schließlich sanken die Blutzuckerwerte unter den Normalwert. Diese Erscheinungen und der Umstand, daß sich kein Diabetes entwickelt hatte, versuchten wir mit der „Gewöhnung“ an die Ammoniakbehandlung zu erklären, ohne jedoch eine nähere Ursache dieser „Gewöhnung“ gefunden zu haben. Unseres Erachtens nach werden die nach den neuerlichen Ammoniakgaben auftretenden Schwankungen der Blutzuckerwerte durch die infolge der protrahierten Ammoniakbehandlung aufgetretene Nebennierenhypertrophie auf dem Wege der Förderung der Glykogenbildung beeinflusst.

Wie oben wiederholt erwähnt, kommt es nach der Ammoniakbehandlung nicht nur zur Hypertrophie der Kaninchennebennieren, sondern auch zur etwa 6-fach gesteigerten Funktion der NNR. Bringt man diese unsere Feststellung (1938, 1940) mit den Ergebnissen anderer Verfasser (THADDEA — 1936, EVANS' — 1936, BRITTON und SILVETTE — 1938, FITZGERALD — 1938, MEDVEDEVA — 1937) in Einklang so gelangt man zu dem Schluß, daß die sich auf die protrahierte Ammoniakbehandlung entwickelnde Hyperfunktion der NNR dazu beitrage, daß mehr Rindenhormon in den Blutkreislauf gelange. Dadurch wird die Glykogenmobilisation behindert, was das Ausbleiben der Blutzuckererhöhung zu Folge hat, bzw. sinkt der Grad der Blutzucker Vermehrung bei größeren Ammoniakgaben. Wahrscheinlich nimmt die gesteigerte Funktion der NNR

auch an der Bekämpfung der durch Ammoniak entstandenen Azidose in erhöhtem Maße teil. THADDEA u. a. zeigten nämlich, daß bei den nebennierenlosen Tieren Azidose entsteht, die sich durch Gaben von Rindenhormon beseitigen läßt. Dieses beweist wieder, daß die Funktion der NNR bei der Erhaltung des Säurebasengleichgewichtes eine hervorragende Rolle spielt.

### *Zusammenfassung.*

1. Auf die Behandlung mit Rindenextrakt aus normalen und hypertrophischen Nebennieren nimmt der Leber- und Muskelglykogengehalt weißer, nebennierenloser Mäuse im geraden Verhältnis zur Menge des injizierten Rindenextrakts zu; d. h., nach der Einverleibung von mehr Rindenhormon kommt es zu einer stärkeren Glykogenbildung.

2. Nach der Injektion des Rindenextraktes aus hypertrophischen Nebennieren ist in der Leber und Muskulatur wesentlich mehr Glykogen zu finden, als nach der Verwendung eines Rindenextraktes aus normalen Nebennieren, der die gleiche Hormonmenge (in Mäuseeinheiten) enthält.

3. Es wurde ein biologischer Beweis gefunden, daß das zur Erhaltung des Lebens notwendige Hormon (Vitalhormon) mit dem die Glykogenbildung fördernden Stoff nicht identisch sei. Die NNR produziert demnach neben anderen Stoffen und neben dem sog. Vitalhormon auch noch einen Wirkungsstoff, der die Glykogenbildung fördert.

4. In der hyperfunktionierenden NNR wird nicht nur Vitalhormon, sondern auch der glykogenbildende Stoff in größeren Mengen gebildet als in den Nebennieren mit normaler Funktion.

5. In der infolge der Ammoniakbehandlung hyperfunktionierenden NNR vermehrt sich der die Glykogenbildung fördernde Stoff in stärkerem Maße als das Vitalhormon.

## **11. Leber- und Muskelglykogengehalt der Kaninchen mit hypertrophischen (hyperfunktionierenden) Nebennieren.**

Oben wurde gesagt, daß der Glykogengehalt der Leber und Muskulatur weißer, nebennierenloser Mäuse nach der Behandlung mit einem Rindenextrakt aus Kaninchennebenennieren, die durch die Behandlung mit Ammoniak hypertrophisch geworden waren und gesteigerte Funktion auswiesen, in wesentlich stärkerem Maße zunahm, als nach der Behandlung mit der gleichen Mäuseeinheitsmenge eines Rindenextraktes aus den normalen Nebennieren unbehandelter Kaninchen. Diese Ergebnisse weisen u. a. auch darauf hin, daß die Hyperfunktion der hypertrophischen NNR eine stärkere Glykogenspeicherung hervorruft als normalerweise. Diese Feststellung läßt einen Zusammenhang zwischen der NNR-Funktion und dem Kohlehydratstoffwechsel vermuten und hat nicht nur theoretische, sondern — wie weiter unten gezeigt werden soll — auch praktische Bedeutung. Es erschien daher angezeigt, die Richtigkeit dieser Annahme auch auf andere Weise unter Beweis zu stellen.

Zu diesem Zweck untersuchten wir das Leber- und Muskelglykogen bei 5 unbehandelten Kaninchen (Kontrollen) mit normalen Nebennieren und verglichen das Ergebnis mit dem Leber- und Mus-

kelglykogen von 30 Kaninchen, deren Nebennieren infolge der protrahierten Behandlung mit gewissen Mitteln hypertrophisch geworden waren. Die Nebennierenhypertrophie wurde dadurch erzielt, daß je 5 Kaninchen 5 Monate hindurch Ammoniumsulfat, Ammoniumcarbonat, Natriumammoniumphosphat, Ammoniumacetat, Ammoniumlactat bzw. Calciumchlorid in der Weise erhielten, wie es in den Mästungsversuchen Serie 3—8 beschrieben ist. Die Kaninchen waren dieselben, die bei den Mästungsversuchen Serie 3—8 verwendet wurden. Die bei dieser Versuchsreihe benützten Versuchstiere, sowie die Kontrollen, hatten zu Beginn der Versuche nahezu dasselbe Körpergewicht und wurden in der gleichen Weise ernährt.

Die *chemische* quantitative Glykogenbestimmung führten wir an den frischen Organen der mittels Luftembolie getöteten Tiere nach dem Verfahren von GOOD, KRAMER und SOMOGYI aus. Nach der Tötung der Tiere wurde die Haut derselben rasch abgezogen, aus dem Biceps des rechten Oberschenkels ein Stück herausgeschnitten und genau 1 g desselben in 3 ccm 30 % KOH gelegt; in derselben Weise gingen wir mit einem 1 g schweren Stück der Leber vor. Der weitere Verlauf der Untersuchung gestaltete sich genau so wie dies bei der Leber- und Muskelglykogenbestimmung der nebennierenlosen und mit Rindenextrakt behandelten Mäuse beschrieben ist. Die Ergebnisse der chemischen Glykogenbestimmungen sowie die Gewichte der beiden Nebennieren der untersuchten Kaninchen, zeigt Tabelle 12.

1. Aus Tab. 12. ist zu ersehen, daß das Körpergewicht der 5 unbehandelten, normalen Kaninchen (Kontrollen) 2900—3200 g, im Durchschnitt 3030 g, das Gewicht der Leber 60—80 g, im Durchschnitt 68,6 g beträgt. Der Glykogengehalt der Leber der Kontrolltiere beträgt 2972—4550 mg %, im Durchschnitt 3815 mg %; der Glykogengehalt der Muskulatur beträgt 2068—2220 mg %, im Durchschnitt 2133 mg %; Gewicht beider Nebennieren: 29—45 cg, im Durchschnitt 34 cg.

2. 5 Kaninchen (mit ähnlichem Anfangsgewicht) waren 5 Monate hindurch mit *Ammoniumsulfat* behandelt worden: Körpergewicht (nach 5 Monaten) 4000—4800 g, im Durchschnitt 4340 g, Gewicht beider Nebennieren zusammen 78—111 cg, im Durchschnitt 92,6 cg; Lebergewicht: 110—130 g, im Durchschnitt 118 g, Glykogengehalt der Leber: 9296—12463 mg %, im Durchschnitt 10942 mg %, Glykogengehalt der Muskeln: 2920—3200 mg %, im Durchschnitt 3044 mg %.

Das Gewicht der beiden Nebennieren war demnach bei den Ammoniumsulfattieren im Durchschnitt um 58,6 cg = 172,2 %, jenes der Leber im Durchschnitt um 49,4 g = 73,4 % gestiegen. Der Leberglykogengehalt betrug bei diesen Tieren um 6324—7913 mg %, im Durchschnitt um 7127 mg % mehr als normalerweise, was im Durchschnitt einem Mehr an Leberglykogen von 186,8 % entspricht. Der Glykogengehalt der Muskeln übersteigt bei den Ammoniumsulfattieren den Normalwert um 852—980 mg %, im Durchschnitt um 911 mg %, was im Durchschnitt einem Plus von 43,11 % an Muskelglykogen entspricht.

3. 5 Kaninchen waren 5 Monate hindurch mit *Ammoniumcarbonat* behandelt worden. Körpergewicht: 4000—4750 g, im Durchschnitt 4330 g; Lebergewicht: 110—130 g, im Durchschnitt 118 g;

Tabelle 12.

*Der Glykogengehalt der Leber und der Muskeln von Kaninchen mit hypertrophischen Nebennieren.*

Zur Behandlung verwendete Chemikalien	Nr.	Körpergewicht g	Gewicht der Leber g	Leberglykogen g	Muskelglykogen g	Gewicht der 2 Nebennieren cg
Ohne Behandlung (Kontrolle)	1	2900	60	3567	2220	32
	2	3050	68	2972	2137	45
	3	3000	70	4550	2125	30
	4	3200	80	3764	2068	29
	5	3000	65	4132	2115	34
	Mittelwert	3030	68.6	3815	2133	34
Ammonium sulfat	1	4300	120	10240	2920	90
	2	4500	120	11762	2968	78
	3	4800	130	12463	3200	96
	4	4000	110	9296	3000	111
	5	4100	110	10947	3135	88
	Mittelwert	4340	118	10942	3044	92.6
Ammonium carbonat	1	4000	110	17200	4700	100
	2	4700	120	18376	3934	110
	3	4750	130	15260	3270	105
	4	4200	120	14800	3140	96
	5	4000	110	14320	3912	80
	Mittelwert	4330	118	15991	3791	98.2
Natrium-ammonium-phosphat	1	4700	110	16150	2965	90
	2	4100	140	18450	4265	85
	3	4050	150	16350	3514	87
	4	4500	110	16450	2988	98
	5	3800	150	14220	3164	75
	Mittelwert	4230	132	15104	3399	87
Ammonium acetat	1	4200	130	14940	3930	135
	2	4400	150	15760	3210	101
	3	3500	120	14970	3860	78
	4	4000	130	16210	4050	90
	5	4800	140	16520	3600	78
	Mittelwert	4180	134	15680	3730	96.4
Ammonium lactat	1	3050	100	12835	3120	79
	2	4200	100	16860	3520	87
	3	4700	130	18500	5825	92
	4	3900	110	14470	3000	80
	5	3600	100	12245	3427	82
	Mittelwert	3910	108	14902	3398	85.2
Calcium chlorid	1	4000	100	15800	3790	80
	2	4200	110	17150	3229	70
	3	4250	100	10273	3135	75
	4	5050	120	14600	3020	92
	5	3700	100	16753	3624	102
	Mittelwert	4240	108	14915	3359	83.8

Gewicht der beiden Nebennieren: 80—110 cg, im Durchschnitt 98,2 cg. Glykogengehalt der Leber: 14320—18376 mg %, im Durchschnitt 15991 mg %; Glykogengehalt der Muskeln: 3140—4700 mg %, im Durchschnitt 3791 mg %.

Im Vergleich zu den in derselben Weise ernährten Kontrollen gleichen Anfangsgewichtes betrug demnach das Gewicht der beiden Nebennieren bei dem Ammoniumcarbonattieren im Durchschnitt um 64,2 cg, d. s. 188,8 %, jenes der Leber um 49,4 = um 72 % mehr. Der Glykogengehalt der Leber dieser Tiere betrug um 11348—13826 mg %, im Durchschnitt um 12176 mg % (= 319,1 %), jener der Muskulatur um 1072—2480 mg %, im Durchschnitt um 1658 mg % (= 77,73 %) mehr als der bei den Kontrollen gefundene Wert.

4. Behandlung mit *Natriumammoniumphosphat*, 5 Tiere, 5 Monate. Körpergewicht: 3800—4700 g, im Durchschnitt 4230 g. Lebergewicht: 110—150 g, im Durchschnitt 132 g; Gewicht der beiden Nebennieren: 75—98, im Durchschnitt 87 cg. Glykogengehalt der Leber: 14220—18480 mg %, im Durchschnitt 15104 mg %. Glykogengehalt der Muskeln: 2965—4265 mg %, im Durchschnitt 3399 mg %.

Nach der Behandlung mit Natriumammoniumphosphat beträgt das Gewicht der beiden Nebennieren im Durchschnitt um 53 cg = um 155,9 %, das Gewicht der Leber im Durchschnitt um 63,4 g = um 92,4 % mehr als bei den Kontrollen. Der Glykogengehalt der Leber übersteigt den Normalwert um 11248—13930 mg % im Durchschnitt um 11289 mg %, also um 295,9 %; der Glykogengehalt der Muskeln übersteigt den Normalwert um 897—2045 mg %, im Durchschnitt 1266 mg %, d. h. um 59,3 %.

5. *Ammoniumacetat*, 5 Tiere, 5 Monate. Körpergewicht: 3500—4800 g, im Durchschnitt 4180 g; Lebergewicht: 120—150 g, im Durchschnitt 134 g; Gewicht beider Nebennieren: 78—135 cg, im Durchschnitt 96,4 cg. Glykogengehalt der Leber: 14940—16520 mg %, im Durchschnitt 15680 mg %; Muskelglykogen: 3210—4050 mg %, im Durchschnitt 3730 mg %.

Das Durchschnittsgewicht der beiden Nebennieren ist hier im Vergleich zu den Kontrollen um 62,4 cg, d. i. um 183,5 % das Lebergewicht um 65,4 g, d. i., um 95,3 % erhöht. Der Glykogengehalt der Leber beträgt um 11968—11970 mg %, im Durchschnitt um 11865 mg %, d. h. um 311 %, jener der Muskeln beträgt um 1142—1830 mg %, im Durchschnitt 1597 mg %, d. h. um 74,7 % mehr als bei den Kontrolltieren.

6. *Ammoniumlactat*, 5 Tiere, 5 Monate. Körpergewicht: 3050—4700 g, im Durchschnitt 3910 g; Lebergewicht: 100—130 g, im Durchschnitt 108 g; Gewicht beider Nebennieren: 79—92 cg, im Durchschnitt 85,2 cg. Glykogengehalt der Leber 12245—18500 mg %, im Durchschnitt 14982 mg %; Glykogengehalt der Muskeln: 3000—3825 mg %, im Durchschnitt 3398 mg %.

Das Durchschnittsgewicht der beiden Nebennieren ist hier im Vergleich zu den Kontrolltieren um 51,2 cg = um 150,5 %, das Durchschnittsgewicht der Leber um 39,4 g = um 57,5 % erhöht. Glykogengehalt der Leber: um 9273—13950 mg %, im Durchschnitt um 11167 mg % = um 292,6 %, jener der Muskulatur um 932—1605 mg % = um 59,3 % erhöht.

7. *Calciumchlorid*: 5 Tiere, 5 Monate. Körpergewicht 3700—5050 g, im Durchschnitt 4240 g; Gewicht der beiden Nebennieren 70—102 cg, im Durchschnitt 838 cg; Gewicht der Leber: 100—120 g, im Durchschnitt 108 g. Glykogenegehalt der Leber: 10273—17150 mg %, im Durchschnitt 14915 mg %. Glykogenegehalt der Muskeln: 3020—3790 mg %, im Durchschnitt 3359 mg %.

Das Gewicht beider Nebennieren ist im Durchschnitt um 49,8 cg = um 146,4 %, jenes der Leber um 39,4 g = um 57,4 %, der Glykogenegehalt der Leber um 7301—12600 mg %, im Durchschnitt um 11100 mg % = um 290,9 %, jener der Muskeln um 952—1570 mg %, im Durchschnitt um 1226 mg % = um 57,4 % erhöht.

Unter normalen Verhältnissen ist der Glykogenegehalt der Leber meist größer als der der Muskeln. So war dieses bei den unbehandelten Kontrollen, wie auch bei den mit den verschiedenen chemischen Verbindungen behandelten Kaninchen. Unsere Ergebnisse zeigen eindeutig, daß es auf die Verabreichung der erwähnten chemischen Stoffe außer der starken Nebennierenhypertrophie zu einer bedeutenden Vermehrung des Glykogens in der Leber und Muskulatur kommt. Auffallend ist die Erscheinung, daß bei den Kaninchen mit hypertrophischen Nebennieren der Glykogenegehalt der Leber stets weit stärker vermehrt ist als jener der Muskulatur. Die Durchschnittswerte ergeben, daß sich die Zunahme des Leberglykogens zu jener des Muskelglykogens wie 4 bis 5:1 verhält.

Wie erwähnt, ergaben die Versuche von THADDEA, BRITTON, FITZGERALD u. a., daß die Glykogenspeicherung in der Leber und in den Muskeln durch die hormonale Funktion der NNR gesteigert werde. Unsere Versuche zeigten, daß es nach der Verwendung der chemischen Stoffe zu einer starken Nebennierenhypertrophie und zugleich zu einer hochgradigen Vermehrung des Glykogens in der Leber und Muskulatur komme. Die Vergrößerung der Nebennieren ist in erster Linie der NNR-Hypertrophie zuzuschreiben, die denselben Charakter aufweist wie bei der Behandlung mit  $\text{NH}_4\text{OH}$ . In den Fällen von Rindenhypertrophie nach  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Behandlung konnten wir feststellen, daß die NNR mehr Rindenhormon enthält, daß also ihre Funktion gesteigert ist. Die oben beschriebenen Ergebnisse gestatten also den Schluß, daß die NNR-n der durch die chemischen Stoffe vergrößerten Nebennieren eine gesteigerte Funktion ausüben und, daß diese die starke Vermehrung des Leber- und Muskelglykogens zur Folge hat. Auf die Einwirkung der genannten chemischen Verbindungen kommt es demnach ebenfalls zur Hyperfunktionshypertrophie der Nebennieren.

Nach alldem darf man sich fragen, ob es nicht möglich wäre, durch die Verabreichung von Extrakten aus normaler oder hypertrophischer NNR, oder etwa durch die medikamentöse Steigerung der NNR-Funktion bei der Behandlung des Diabetes bessere Heilergebnisse zu erzielen, oder zumindest die bisher notwendigen Insulinmengen zu vermindern. Der letztere Faktor allein würde in Anbetracht der heutigen Insulinknappheit einen großen praktischen Vorteil bedeuten.

Bei der Durchsicht unserer Ergebnisse finden sich sowohl unter den Kontrolltieren mit normaler Nebenniere, wie auch unter den behandelten Kaninchen mit hypertrophischer Nebenniere Fälle,



in denen bei Nebennieren von verhältnismäßig größerem Gewicht weniger, bei solchen von verhältnismäßig geringerem Gewicht mehr Leber- und Muskelglykogen zu finden ist. Aus diesem Umstand könnte man darauf schließen, daß zwischen dem Gewicht der Nebennieren und dem Leber- und Muskelglykogengehalt kein regelmäßiger Zusammenhang besteht. Gegen diese Annahme spricht jedoch die Tatsache, daß bei den hypertrophischen Nebennieren der behandelten Tiere stets mehr Glykogen in der Leber und in der Muskulatur zu finden ist, als bei den unbehandelten Kaninchen mit normalen Nebennieren.

Zwischen dem Gewicht der Nebennieren und dem Glykogengehalt der Leber und Muskulatur ist dann ein regelmäßiger Parallelismus nachzuweisen, wenn man die Durchschnittswerte der Nebennierenhypertrophie untereinander und mit den Durchschnittswerten des Leber- und Muskelglykogengehalts prozentisch ausgedrückt vergleicht. Der Zusammenhang zwischen dem Grad der Nebennierenhypertrophie und dem Glykogengehalt der Leber und Muskulatur ist auf Tabelle 13. deutlich zu sehen. Auf dieser Tabelle sind die chemischen Stoffe je nach dem durch sie verursachten Zunahme an Leber- und Muskelglykogen in prozentuell ausgedrückten Durchschnittswerten gruppiert. Aus der Tabelle geht hervor, daß der stärkeren Vermehrung des Leberglykogens stets auch eine stärkere Vermehrung des Muskelglykogens entspricht bzw. der geringeren Vermehrung des Leberglykogens stets auch eine geringere Vermehrung des Muskelglykogens. Mit Ausnahme der Ammoniumsulfat-Gruppe war der prozentische Wert der Leber- und Muskelglykogen-Vermehrung umso höher, je stärker die durch den chemischen Stoff erzeugte Nebennierenhypertrophie war. Der Wert, der durch die verschiedenen chemischen Stoffe hervorgerufenen Leber- und Muskelglykogenvermehrung steht demnach im geraden Verhältnis zum prozentuellen Wert der durch dasselbe chemische Mittel erzeugten Nebennierenhypertrophie.

Tabelle 13.

*Zusammenhang zwischen dem Grad der sich auf die Wirkung verschiedener Chemikalien einstellenden Nebennierenhypertrophie und der Größe des Glykogenüberschusses der Leber und der Muskeln bei Kaninchen.*

Nr.	Chemikalien	Mittelwert des Glykogenüberschusses		Der Grad der Nebennierenhypertrophie
		in der Leber %	in den Muskeln %	
1	Ammoniumcarbonat	319.1	77.7	188.8
2	Ammoniumacetat	311.—	74.7	183.5
3	Natriumammoniumphosphat	295.9	59.3	155.9
4	Ammoniumlactat	292.6	59.3	150.5
5	Calciumchlorid	290.9	57.4	146.4
6	Ammoniumsulfat	186.8	43.1	172.2

Es läßt sich einstweilen noch nicht erklären, warum die Vermehrung des Leber- und Muskelglykogens nach Ammoniumsulfat geringer ist, als man nach dem Grad der Nebennierenhypertrophie erwarten sollte. Wahrscheinlich verlaufen hier die Rindenhypertrophie und die Rindenhyperfunktion nicht in dem Maße parallel miteinander wie bei den anderen Verbindungen. Unter Beachtung sämtlicher Faktoren kann man demnach sagen, daß die Menge des Leber- und Muskelglykogens — abgesehen von der Funktion der übrigen endokrinen Drüsen — auch von der Intensität der NNR-Funktion, bzw. von der Menge des Rindenhormons abhängt. Das Gewicht, bzw. die Masse der Nebennieren, spielt insofern eine Rolle, als sie zur Hormonproduktion der NNR beiträgt. Gesunde und stärker funktionierende Rindenzellen produzieren nämlich mehr Rindenhormon als schwächer funktionierende Zellen desselben Gewichtes, bzw. derselben Masse. NNR-n, deren Zellen entartet oder zugrunde gegangen sind und deren Stelle durch nicht funktionierendes Bindegewebe eingenommen wird, produzieren auch weniger Hormon, obwohl das Gewicht und die Masse durch das Bindegewebe zugenommen haben kann. Sind die Rindenzellen gesund und lipoidreich — wie sie in den Nebennieren unserer Versuchstiere zu finden waren — dann üben die Nebennieren eine gesteigerte Funktion aus; eine Folge, bzw. ein Zeichen derselben ist die Vermehrung des Leber- und Muskelglykogens im Vergleich zu den Normalwerten.

#### *Zusammenfassung.*

1. Nach den 5 Monate dauernden Behandlung mit Ammoniumsulfat, Ammoniumcarbonat, Natriumammoniumphosphat, Ammoniumacetat, Ammoniumlactat oder Calciumchlorid sind die Nebennieren der Kaninchen wesentlich vergrößert.

2. Der Glykogenegehalt der Leber dieser Kaninchen mit hypertrophischen Nebennieren ist im Vergleich zu den Normalwerten im Durchschnitt um 186—319 %, der Glykogenegehalt der Muskulatur um 43—77 % erhöht.

3. Die Vermehrung des Glykogenegehaltes der Leber und Muskulatur ist umso stärker, je höher der durch den verwendeten chemischen Stoff hervorgerufene Grad der Nebennierenhypertrophie ist.

4. Die Vermehrung des Leber- und Muskelglykogens der Kaninchen mit hypertrophischen Nebennieren ist auf die gesteigerte Funktion der NNR zurückzuführen. Damit ist ein neuer Beweis erbracht, daß die Rinde, der durch die Behandlung mit den erwähnten chemischen Stoffen hypertrophisch gewordenen Nebennieren eine gesteigerte Funktion ausübt.

5. Auf Grund unserer Ergebnisse darf man an die Möglichkeit denken, daß es gelingen werde, durch die Steigerung der Nebennierenfunktion, oder durch die Verabreichung eines Rindenextraktes aus hypertrophischen und hyperfunktionierenden Nebennieren bei der Behandlung des Diabetes bessere Heilergebnisse zu erzielen.

## 12. Beweis und Bedeutung der chemischen Beeinflußbarkeit der NNR-Funktion.

In den bisherigen Erörterungen wurde eingehend beschrieben, daß sich bei Kaninchen nach der protrahierten Behandlung mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  eine NNR-Hypertrophie desselben Charakters einstelle, wie sie auf die Einwirkung gewisser Hormone oder verschiedener Stoffe entstehen kann. Bei der Beachtung dieser Ergebnisse und dem Vergleich derselben mit den Angaben des Schrifttums und mit unseren früheren Feststellungen gelangten wir zu dem Schluß, daß die durch verschiedene Einwirkungen hervorgerufene Nebennierenhypertrophie auf eine gemeinsame Ursache zurückzuführen ist. Diese Ursache ist die Verschiebung im Chemismus des Organismus in saure Richtung (Azidose) und auf die mit dieser einhergehende Lipämie bzw. Hypercholesterinämie. Im Zusammenhang damit konnten wir zeigen, daß es, je nach Grad und Dauer der Azidose, zwei Formen der NNR-Hypertrophie gibt: a) die Hyperfunktionshypertrophie und b) die Hypofunktionshypertrophie.

a) Unsere an Kaninchen (später an Schweinen) ausgeführten Untersuchungen liefern einen entschiedenen Beweis, daß man durch die Verwendung entsprechender chemischer Stoffe die Steigerung der NNR-Funktion hervorrufen kann. Die gesteigerte NNR-Funktion geht meist mit einer stärkeren oder schwächeren Rindenhypertrophie einher. Für die Funktionssteigerung der hypertrophischen NNR konnten wir mehrere Beweise finden, die sich in 3 Hauptgruppen einteilen lassen: I. histologische, II. chemische und III. biologische Erscheinungen. Wie unsere Ergebnisse zeigen, umfassen diese Hauptgruppen folgende Teilerscheinungen:

- |                                 |   |
|---------------------------------|---|
|                                 | 1. Hyperämie in der NNR,  |
|                                 | 2. Vermehrung der Rindenzellen (Zellteilung),   |
| I. Histologische Erscheinungen. | 3. Vergrößerung der Rindenzellen,   |
|                                 | 4. Chromatinreichtum des Kernes der Rindenzellen,   |
|                                 | 5. Mikroskopisch nachweisbare Vermehrung des Lipoidgehaltes (der einfach und doppelt lichtbrechenden Fette) der Rindenzellen. |
|                                 | 6. (4,5-fache) Vermehrung des Gesamtlipoidgehaltes der Nebenniere,  |
|                                 | 7. (6,5-fache) Vermehrung des Cholesteringehaltes der Nebenniere,   |
| II. Chemische Erscheinungen.    | 8. (6-fache) Vermehrung des Rindenhormongehaltes der Nebenniere,  |
|                                 | 9. Ständige Erhöhung des Na-Gehaltes des Blutserums,  |
|                                 | 10. Ständige Senkung des K-Gehaltes des Blutserums,   |

11. Blutdruckerhöhung,
  12. Gewichtszunahme,
  13. Durch den Rindenextrakt aus hypertrophischen (hyperfunktionierenden) Nebennieren wird Leber- und Muskelglykogen der nebennierenlosen Mäuse stärker erhöht, als durch den Rindenextrakt (gleicher Mäuseeinheiten) aus normalen Nebennieren,
  14. Starke Vermehrung des Leber- und Muskelglykogens der Kaninchen mit hypertrophischen Nebennieren.
- III. Biologische Erscheinungen.

Die mit den aufgezählten Erscheinungen einhergehende Hyperfunktionshypertrophie entsteht unserer Erfahrung nach, wenn die angewandte Behandlung (chemische Wirkung) nicht übermäßig stark war, bzw., wenn die Verschiebung des Säurebasengleichgewichtes nach der sauren Seite nur mäßige Grade erreicht hat.

b) Bei übermäßig energischer Behandlung (zu häufige Verabreichung großer oder rasch ansteigender Mengen) bzw., bei der stärkeren Verschiebung des Säurebasengleichgewichtes nach der sauren Seite, kann es zur Entartung und zur herdförmigen Nekrose der NNR-Zellen kommen. Diese Veränderungen haben die *verminderte Funktion* der Rindenzellen zur Folge. Auf diese Weise kann sich die bis dahin hypertrophisch-hyperfunktionierende NNR infolge der übertriebenen Behandlung (bzw. der starken Azidose) in eine *hypertrophisch-hyperfunktionierende* NNR verwandeln; trotz der vermehrten Masse kommt es hier infolge der Entartung und des Unterganges der Rindenzellen zur Verminderung der Funktion. Als Zeichen der Rindenhypofunktion ist auch die Abnahme des Körpergewichtes und die Blutdrucksenkung aufzufassen. In der NNR tritt an Stelle der Entartungs- und nekrotischen Herde — insbesondere, wenn sie in größerer Zahl und Ausbreitung vorhanden sind — Bindegewebe bzw. Narbengewebe, ferner kommt es zur Verminderung der Rindenlipide, besonders des Cholesterins und die Neutralfette werden herdförmig angehäuft.

Bei der Überdosierung von Ammoniak oder anderer Stoffe, die zur Azidose führen, d. h., *bei der übermäßigen Verschiebung des Säurebasengleichgewichtes in die saure Richtung*, kommt es also *nicht zur NNR-Hyperfunktion*, sondern infolge des Unterganges der Rindenzellen *zur NNR-Hypofunktion*, die mitunter ungewünschte, schädliche Folgen haben kann. In allen jenen Fällen, wo man also eine Rindenhyperfunktion erzeugen will, hat man mit kleinen Dosen zu beginnen und darf die Dosen nur allmählich unter steter Überwachung des Körpergewichtes und bei vollkommener Symptommfreiheit erhöhen. Bei Gewichtsabnahme sind die Dosen zu verringern und mitunter eine Unterbrechung der Behandlung einzuschalten.

Unsere Versuche, welche ergeben hatten, daß man mit dem Rindenextrakt aus hypertrophischen Nebennieren das Leber- und Muskelglykogen nebennierenloser, weißer Mäuse in stärkerem Maße steigern könne als mit dem Rindenextrakt aus normalen Nebennieren, stellen u. E. nicht nur einen neuen Beweis der Erhöhung der Rindenfunktion dar, sondern zeigen auch, daß die NNR außer dem lebenswichtigen Vitalhormon auch noch ein glykogenbildendes, bzw.

fixierendes Hormon produziere. Das Vitalhormon und das glykogenbildende Hormon sind somit miteinander nicht identisch, sondern besondere Wirkungsstoffe der Rinde. Bei Hyperfunktionshypertrophie wird nicht nur das Vitalhormon, sondern auch das Glykogenhormon in größerer Menge produziert, das letztere kann sogar in noch stärkerem Maße überproduziert werden als das erstere. Die NNR-Funktion wird dadurch nicht nur von einer anderen Seite beleuchtet, sondern es wird ferner die Aufmerksamkeit auf eine Phase des Kohlehydratstoffwechsels, auf die Glykogenbildung gelenkt und ein neuer Weg der Forschung gewiesen.

Unsere Ergebnisse beweisen somit zweifellos, daß man ein Glied des endokrinen Systems, die Nebenniere, durch eine äußere Beeinflussung zur gesteigerten (bei Überdosierung zur abgeschwächten) Funktion bringen kann. Diese Möglichkeit gestattet den Schluß, daß sich vielleicht auch andere endokrine Drüsen in dieser Weise beeinflussen lassen. Damit eröffnet sich eine neue Perspektive zur weiteren Erforschung der Funktion der endokrinen Drüsen. Man darf erhoffen, daß es auf dem durch uns gezeigten Wege möglich sein werde die Funktion der endokrinen Drüsen (durch chemische Stoffe) je nach Notwendigkeit zu steigern oder zu verringern.

Wenn es gelingen sollte, die Funktion der endokrinen Drüsen künstlich zu regeln, so bieten sich damit nahezu unübersehbare Möglichkeiten nicht nur auf theoretischem, sondern auch auf praktischem Gebiet, wie Therapie, Vererbung, Tierzucht, Rassenveredlung usw. Eine auf wirtschaftlichem Gebiete verwendbare Feststellung, die sich auf unsere Ergebnisse stützt, bezieht sich auf die gesteigerte Mästung der Haustiere; mit dieser Frage wollen wir uns im nächsten Teil befassen.

ZWEITER TEIL.

MÄSTUNGSVERSUCHE DURCH  
STEIGERUNG  
DER NEBENNIERENRINDENFUNKTION.





### 13. Einleitung.

Anläßlich unserer früheren Versuche konnten wir beobachten, daß sich die Nebennieren der längere Zeit mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  behandelten Kaninchen wesentlich vergrößern, daß sich parallel damit eine ständige Blutdruckerhöhung gewissen Grades einstellt und, daß das Körpergewicht der Tiere entweder sofort oder nach einer anfänglichen Senkung lange Zeit hindurch allmählich ansteigt. Bei der Obduktion dieser Tiere zeigt sich, daß die Gewichtszunahme in erster Linie der bedeutenden Vermehrung des Fettgewebes zuzuschreiben ist. Insbesondere hat sich das mesenteriale, perirenale und perikardiale Fettgewebe vermehrt, daneben ist auch das subkutane Fett, das bei Kaninchen eine ganz dünne Schicht bildet, massiger geworden.

Dieser Befund war umso auffallender, als Kaninchen bekanntlich keine Neigung zum Fettansatz zeigen. Die Gewichtszunahme der Versuchstiere betrug 850 bis 2000 g, während bei den in gleicher Weise ernährten, aber unbehandelten Kontrolltieren eine Zunahme von kaum 200 bis 500 g zu erreichen war. Die Gewichtszunahme der Versuchstiere führten wir auf die gesteigerte Funktion der durch die Behandlung vergrößerten NNR zurück. Zu dieser Annahme berechtigten uns die Beobachtungen der menschlichen Pathologie; bei Erkrankungen, die mit NNR-Hyperfunktion einhergehen (z. B. Hirsutismus), kommt es bekanntlich zu hochgradiger Fettablagerung, bzw. allgemeiner Fettsucht, bei Hypofunktion der NNR hingegen (z. B. Addison) tritt sehr starke Abmagerung auf. Andere im Laufe der Versuche gemachte Feststellungen sprechen ebenfalls für einen engen Zusammenhang zwischen der NNR-Funktion und der Fettbildung.

Die Kaninchen, die von Anfang an häufigere und größere  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Mengen erhalten hatten, also energischer behandelt worden waren, begannen nach der mehrere Monate lang anhaltenden Gewichtszunahme allmählich abzumagern. Gleichzeitig sank der bis dahin erhöhte Blutdruck oft weit unter den Normalwert und schließlich gingen die Tiere in stark herabgekommenem Zustand zugrunde. Die Nebennieren dieser Tiere waren zwar vergrößert, an der Oberfläche waren aber oft schon mit freiem Auge narbige Einziehungen zu sehen, die histologischen Schnitte zeigten in der Rindensubstanz zahlreiche nekrotische Herde oder an Stelle derselben aus Narbengewebe bestehende Gebiete. Bei der Obduktion dieser Tiere war Fettgewebe kaum zu finden.

Im Laufe anderer Untersuchungen konnte die Hyperfunktion der hypertrophischen NNR einwandfrei nachgewiesen werden. Wir



konnten nämlich zeigen, daß die vergrößerten Nebennieren der 3 Monate hindurch mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  behandelten Kaninchen sechsmal mehr Rindenhormon erzeugen als die normalen Nebennieren. Bei anderen Versuchen sprach die Natriumvermehrung des Blutserums und die gleichzeitige Kaliumverminderung bei dem lebenden Tier für die gesteigerte Funktion der hypertrophischen NNR.

LASZT und VERZAR wiesen im Tierversuch in überzeugender Weise den engen Zusammenhang nach, der zwischen der NNR-Funktion und der Resorption der Fette aus dem Darm besteht. Sie fanden nämlich, daß Fett aus dem Darm epinephrektomierter Tiere sehr unvollständig resorbiert werde; wurde aber diesen nebennierenlosen Tieren NNR-Extrakt (Cortin) injiziert, nahm die Fettresorption aus dem Darm wieder normale Maße an. Diese Verfasser nehmen als Erklärung an, daß es zur Neutralfettsynthese aus den Fettsäuren in den Epithelzellen der Darmschleimhaut das NNR-Hormon benötigt wird.

Die bisher erwähnten Ergebnisse sprechen also für einen engen Zusammenhang zwischen dem Fettstoffwechsel und der NNR-Funktion und weisen auf Grund unserer Beobachtungen auf praktisch verwertbare Möglichkeiten hin. Unsere Versuchsergebnisse veranlaßten uns nämlich zu der Annahme, daß es durch die künstliche (pharmakologisch-chemische) Steigerung der NNR-Funktion gelingen dürfte, den Fettansatz — Gewichtszunahme, Mästung der Tiere — in einem stärkeren Maße als bisher zu steigern. In Anbetracht der großen theoretischen, therapeutischen und vor allem wirtschaftlichen Bedeutung dieser Frage wollten wir unsere bisherigen Beobachtungen durch neuere Versuche an einer größeren Zahl von Tieren ergänzen, insbesondere vom Standpunkt der Gewichtszunahme überprüfen und nach Versuchen mit anderen Verbindungen unser Verfahren durch die Verwendung eines praktisch leicht verwendbaren, billigen und dennoch wirksamen Stoffes vervollkommen. Zu diesem Zweck riefen wir zuerst bei Kaninchen, später auch bei anderen Tieren (Gans, Schwein), die Steigerung der NNR-Funktion durch Verwendung verschiedener Verbindungen hervor und führten Mästungsversuche aus, über die hier berichtet werden soll.

## I.

# Mästungsversuche an Kaninchen.

## 14. Versuchsbedingungen.

Die Mästungsversuche an Kaninchen wurden in mehreren Reihen ausgeführt. Bei jeder Versuchsreihe verwendeten wir 8—14 Monate alte Tiere derselben Rasse (Chinchilla) und verschiedenen Geschlechtes. Um eine etwaige Schwangerschaft zu vermeiden, wurden die verschiedenen Geschlechter voneinander getrennt gehalten. Sowohl die behandelten, wie auch die unbehandelten (Kontroll-) Tiere erhielten dieselben Mengen der qualitativ gleichen Nahrung; die Tiere wurden täglich zweimal, morgens und abends, gefüttert. Jedes Kaninchen erhielt morgens je 100 g Hafer und 100 g

Wasser, abends 60 g trockenen Klee und 100 g Wasser. Die Behandlung fand stets anlässlich der Morgenfütterung statt. Das jeweils zur Behandlung verwendete Mittel gaben wir den Tieren in Wasser gelöst durch die Magensonde, meist aber im Trinkwasser gelöst; im letzteren Fall erhielten die Tiere natürlich kein anderes Trinkwasser.

Sowohl die behandelten wie auch die Kontrolltiere teilten wir nach ihrem Anfangsgewicht in 3 Gruppen und verglichen stets die Gewichtsveränderungen der Gruppen gleichen Anfangsgewichtes miteinander, um dadurch die Fehlerquellen möglichst zu verringern. Dem Anfangsgewicht nach enthielten die einzelnen Gruppen Tiere mit folgendem gewicht: Gruppe 1: 2200—2500 g, Gruppe 2: 2550—3000 g und Gruppe 3: 3050—3600 g. Das Körpergewicht der Kaninchen wurde wöchentlich einmal, stets vor der Abendfütterung nachgeprüft.

Die Tiere der verschiedenen Gruppen wurden mit jeweils verschiedenen chemischen Stoffen behandelt. Bei der Wahl der angewendeten chemischen Verbindungen achteten wir stets auf deren Vermögen, Azidose zu verursachen, was durch unsere oder die Untersuchungen anderer Forscher bestätigt worden war. Es folgen nun die bei den einzelnen Gruppen mit jeweils anderen Verbindungen erzielten Mästungsergebnisse.

## 15. Mästungsversuche mit Ammoniumhydroxyd.

Die Tiere dieser Versuchsreihe erhielten jeden zweiten Tag je 50—70 ccm 0,5 %  $\text{NH}_4\text{OH}$  durch die Magensonde in allmählich ansteigenden Mengen. Auf diese Weise behandelten wir 100 Kaninchen verschiedenen Körpergewichtes und Geschlechtes 8 Monate lang. Unter diesen Tieren gehörten 40 der Gewichtsgruppe 1 (2200—2500 g), 40 der Gruppe 2 (2550—3000 g) und 20 der Gruppe 3 (3050—3600 g) an. Als Kontrolle dienten 30 unbehandelte Kaninchen, die ebenfalls 8 Monate beobachtet wurden. Die Kontrolltiere wurden nach dem Anfangsgewicht den entsprechenden Gewichtsgruppen zugeteilt, so daß jede Gruppe über je 10 Kontrolltiere verfügte. Auf Tabelle 14. sind die Ergebnisse der ersten Versuchsreihe zusammengefaßt; die angegebenen Mittelwerte beziehen sich auf die Gewichtsveränderungen der behandelten und der unbehandelten Kaninchen.

Tabelle 14. zeigt, daß das Anfangsgewicht der 40 Kaninchen der *Gewichtsgruppe* 1 im Durchschnitt 2270 g betragen hatte und während der 8 Monate dauernden  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Behandlung auf 3730 g gestiegen ist. In dieser Zeit ist es demnach je Kaninchen zu einer Gewichtszunahme von  $1460 \pm 103$  g im Durchschnitt gekommen, d. h. daß sich das Anfangsgewicht je eines Tieres um 64,3 % vermehrt hat. Das Anfangsgewicht der aus 10 Kaninchen bestehenden Kontrollgruppe 1 betrug hingegen 2450 g im Durchschnitt und stieg in 8 Monaten (ohne Behandlung) allmählich auf 3100; das Gewicht der Kontrolltiere der Gruppe 1 hat sich demnach in 8 Monaten im Durchschnitt um  $650 \pm 38$  g erhöht, was 26,5 % des Anfangsgewichtes entspricht. Das Gewicht der behandelten Kaninchen der Ge-

wichtsgruppe 1 ist demnach im Durchschnitt um 810 g — d. i. um 37,8 % des Mittelwertes des Anfangsgewichtes — in derselben Zeit stärker gestiegen als jenes der Kontrolltiere desselben Anfangsgewichtes. Geht man von der Gewichtszunahme der Kontrolltiere — d. s. 650 g — aus, dann bedeutet das Mehr der Gewichtszunahme der behandelten Tiere um 810 g, daß die mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  behandelten Kaninchen um 124,6 % mehr zugenommen haben als die Kontrolltiere. Führt man die entsprechende Wahrscheinlichkeitsrechnung nach PÜTTER aus, wonach  $k = \frac{M_1 - M_2}{\mu_1^2 + \mu_2^2}$  ist, dan ergibt sich, daß der beobachtete Gewichtsunterschied entschieden signifikant ist ( $k = 7,36$ ).

Tabelle 14.

*Die Mittelwerte der Gewichtszunahme der Kontrolltiere und der mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  behandelten Kaninchen. Erste Versuchsreihe.*

Gruppen	K ö r p e r g e w i c h t									Gesamt- zunahme		Gewichts- über- schuß	
	vor der Behand- lung g	in Behandlungsmonaten											
		I. g	II. g	III. g	IV. g	V. g	VI. g	VII. g	VIII. g				
		g	g	g	g	g	g	g	g	g	o/o	g	o/o
40 behandelt	2270	2570	2725	2850	2970	3150	3310	3550	3730	1460	64.3	810	37.8
10 Kontrollen	2450	2580	2700	2811	2850	2890	2970	3040	3100	650	26.5	—	—
40 behandelt	2735	2990	3150	3230	3300	3420	3650	3930	4180	1445	52.8	885	33.2
10 Kontrollen	2850	2950	3080	3130	3125	3176	3200	3290	3410	560	19.6	—	—
20 behandelt	3376	3525	3725	3850	3890	3980	4140	4250	4400	1024	30.9	844	25.6
10 Kontrollen	3420	3460	3500	3490	3460	3480	3500	3530	3600	180	5.3	—	—

*Gewichtsgruppe 2:* Mittelwert des Anfangsgewichtes der 40 behandelten Kaninchen 2735 g, nach der 8 Monate langen Behandlung mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  Erhöhung auf 4180 g, was eine Gewichtszunahme von  $1445 \pm 145$  g im Durchschnitt bedeutet und 52,8 % des ursprünglichen Körpergewichtes entspricht. Das Anfangsgewicht der 10 Kontrolltiere der Gruppe 2 betrug hingegen im Durchschnitt 2850 g und stieg in 8 Monaten (ohne Behandlung) auf 3410 g. Das Körpergewicht der Kontrolltiere ist daher in 8 Monaten im Durchschnitt um  $560 \pm 51$  g gestiegen, was 19,6 % des Anfangsgewichtes entspricht. Das Gewicht der behandelten Kaninchen der Gruppe 2 ist also im Durchschnitt um 885 g stärker gestiegen als jenes der Kontrolltiere dieser Gruppe in derselben Zeit. In Bezug auf das Anfangsgewicht bedeutet dieses ein Mehr an Gewichtszunahme um 33,2 % bei den behandelten Tieren. Vergleicht man die Gewichtszunahme von 885 g der behandelten mit der Gewichtszunahme von 560 g der Kontrolltiere, dann ergibt sich, daß die behandelten Tiere um 158 % stärker zugenommen haben als die Kontrollen. Bei Anwendung der Wahrscheinlichkeitsrechnung zeigt sich, daß der Ge-



Auf Grund des Vergleiches der Einzelergebnisse der ersten Versuchsreihe ist zu sagen, daß die mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  behandelten Kaninchen aller drei Gewichtgruppen bedeutend stärker zugenommen haben als die Kontrolltiere desselben Anfangsgewichtes. Unter den Kontrolltieren erreichten jene der Gewichtsguppe 1, die das niedrigste Anfangsgewicht aufwiesen hatten, die stärkste Gewichts-

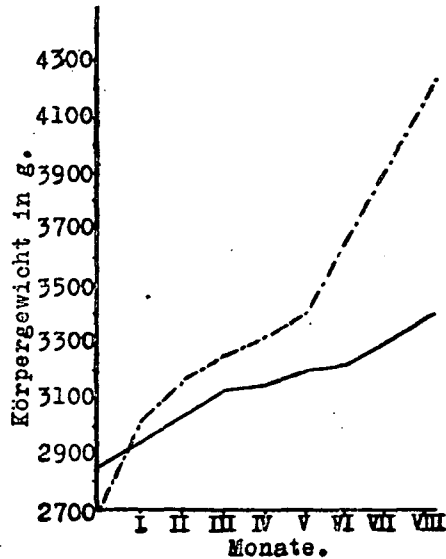


Abb. 14.: - - - - = Gang der Gewichtszunahme der 40 mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  behandelten und ebenso ernährten aber unbehandelten 10 Kontrolltiere (: — — —:) in 8 Monaten. Mittelwert. Erste Versuchsreihe, Gruppe 2.

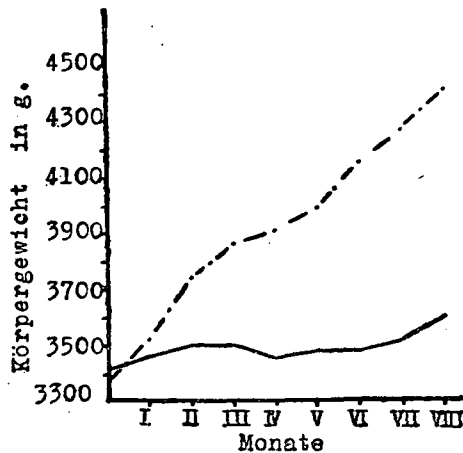


Abb. 15.: - - - - = Gang der Gewichtszunahme der 20 mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  behandelten und ebenso ernährten aber unbehandelten 10 Kontrolltiere (: — — —:) in 8 Monaten. Mittelwert. Erste Versuchsreihe, Gruppe 3.

zunahme (650 g), die Kontrolltiere der Gruppe 2 nahmen etwas weniger zu (560) und die Kontrolltiere der Gruppe 3 (größtes Anfangsgewicht) zeigten die geringste Gewichtszunahme (180 g). Sowohl

die behandelten wie auch die unbehandelten Tiere waren zu Beginn des Versuches älter als 8 Monate; die Tiere mit niedrigerem Anfangsgewicht waren aber etwas jünger als die Tiere mit größerem Anfangsgewicht. Die bei den jüngeren Tieren beobachtete Zunahme ist daher nicht nur dem gesteigerten Fettansatz, sondern auch dem Wachstum anderer Gewebe zuzuschreiben. Die älteren Kaninchen, die das größte Anfangsgewicht aufwiesen, waren voll entwickelt; hier ist die Gewichtszunahme fast ausschließlich auf die Vermehrung des Fettgewebes zurückzuführen. Offenbar ist der Unterschied unter den Kontrollgruppen in bezug auf die Gewichtszunahme und die Tatsache, daß das Durchschnittsgewicht der Kontrollgruppe 3 während der 8 Monate dauernden Versuchszeit sich kaum über den Anfangswert erhöhte (das normale Maximum wurde erreicht), diesem Umstand zuzuschreiben.

Wie schon gesagt, nahmen die behandelten Tiere bedeutend mehr zu als die Kontrollen. Der Gang der Gewichtszunahme innerhalb der einzelnen Gruppen zeigt jedoch eine Ähnlichkeit mit jenem der Kontrollen. Auch unter den behandelten Tieren war die Gewichtszunahme bei jenen mit niedrigem Anfangsgewicht am stärksten, während sich das Gewicht der Tiere mit größerem Anfangsgewicht nur verhältnismäßig wenig vermehrte. Dieses beruht höchstwahrscheinlich auf derselben Ursache wie bei den Kontrolltieren, nämlich auf verschiedener Alters- und Entwicklungsstufe der Tiere der verschiedenen Gruppen. Vergleicht man die sich aus dem Unterschied zwischen der Gewichtszunahme der Kontrollen und der behandelten Tiere ergebenden Werte miteinander, so gelangt man zu einer interessanten Feststellung. Die Gewichtszunahme der behandelten Tiere ist nämlich bei den 3 Gruppen nahezu identisch (810—885—844). Durch die  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Behandlung wird demnach bei Kaninchen verschiedenen Anfangsgewichtes neben der normalen Gewichtszunahme ein Plus an Gewichtsvermehrung nahezu gleichen Grades erreicht. Die Ergebnisse der Gruppe 3 zeigen weiter, daß durch die Behandlung ein Körpergewicht erzielt werden kann, das wesentlich höher ist, als das normalerweise (ohne Behandlung) erreichbare Körpergewicht.

Beachtet man die Zeitdauer, in der die behandelten Kaninchen dieselbe Gewichtserhöhung erreicht hatten wie die entsprechende Gruppe der Kontrollen am Ende des Versuches, so ergibt sich, daß die behandelten Tiere der Gruppe 1 in 4 Monaten (= 700 g), jene der Gruppe 2 in 4 Monaten (= 565 g) und jene der Gruppe 3 in 2 Monaten (349 g) eine ähnliche (und sogar noch höhere) Gewichtszunahme erreichen konnten, als die Kontrollen in 8 Monaten. Unsere Ergebnisse gestatten daher den Schluß, daß sich die Mästungszeit der Kaninchen durch die Behandlung mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  wesentlich verkürzen läßt u. zw.: Bei den jüngeren Tieren mit geringerem und mittlerem Gewicht um etwa die Hälfte der normalen Mästungszeit (4 Monate statt 8 Monate), bei den älteren Tieren mit höherem Anfangsgewicht um etwa  $\frac{3}{4}$  der normalen Zeit (2 Monate statt 8).

Aus den angeführten Ergebnissen geht demnach hervor, daß man durch die von uns zuerst angewendete  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Behandlung bei Kaninchen entweder die normale Mästungsdauer wesentlich verkürzen oder während derselben Mästungsdauer eine bedeutend

stärkere Gewichtszunahme erreichen kann als bei den unbehandelten Kontrolltieren.

Zu erwähnen ist noch, daß in unserer ersten Versuchsreihe — wie bei den früheren Versuchen — die Nebennieren der Tiere wesentlich vergrößert waren. Bei den 100 behandelten Kaninchen betrug das Gewicht beider Nebennieren zusammen 71—134 cg, im Durchschnitt 82,20 cg. Da frühere Untersuchungen ergeben hatten, daß das Gewicht beider Nebennieren von 100 normalen Kaninchen zusammen 42,34 g beträgt, so beträgt das Gewicht beider Nebennieren eines normalen Kaninchens daher durchschnittlich 42,34 cg. Daraus folgt, daß sich die Nebennieren der Kaninchen bei unseren hier geschilderten Mästungsversuchen im Durchschnitt um 39,86 cg, d. h., um 94,14 %, vergrößerten. Die Vergrößerung betraf auch hier, wie bei den früheren Versuchen, die Rindensubstanz und äußerte sich auch hier in der Vermehrung des Lipidgehaltes der Rindenzellen und vornehmlich in der Zellvermehrung der Zona reticularis. Bezüglich des histologischen Bildes verweisen wir auf das in der früheren Mitteilung Gesagte; es ist aber zu betonen, daß an den Nebennieren der hier besprochenen Versuche keinerlei Zerstörung des Gewebes (Narbenbildung) zu finden war und daß wir nur in vereinzelt Fällen wenige kleine nekrotische Herde in der Rinde finden konnten. Der letztere Umstand ist offenbar mit der schonungsvolleren Behandlung zu erklären.

Anlässlich der Obduktion der Versuchstiere konnten wir feststellen, daß die Erhöhung der Gewichtszunahme der mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  behandelten Tiere in erster Linie auf bedeutender Vermehrung des Fettgewebes beruhe. Da die diesbezüglichen Einzelheiten im wesentlichen mit den Ergebnissen der zweiten Versuchsreihe übereinstimmen, sollen sie dort gemeinsam besprochen werden.

Da die Ergebnisse der hier beschriebenen Untersuchungen mit den Ergebnissen der Vorversuche in jeder Beziehung übereinstimmen und da sie auf Grund der statistischen Berechnungen entschieden als signifikant anzusprechen sind, darf man sagen, daß parallel mit der durch die Ammoniakbehandlung entstandene NNR-Hypertrophie, bzw. NNR-Hyperfunktion, das Körpergewicht der Versuchstiere bedeutend stärker zunimmt, als das Körpergewicht der in gleicher Weise ernährten, unbehandelten Kontrolltiere gleichen Anfangsgewichtes. Daraus folgt, daß sich die Gewichtszunahme (Fettansatz) der Tiere durch die künstliche (chemische) Steigerung der Funktion der NNR in beträchtlichem Maße erhöhen läßt. Es erscheint also angezeigt, auf dem durch unsere Versuche erschlossenen Wege fortzuschreiten und ein Mästungsverfahren zu erforschen, das auch in praktischer Hinsicht leicht und erfolgreich anzuwenden ist.

## 16. Mästungsversuche mit Ammoniumchlorid.

Die praktische Verwendung des  $\text{NH}_4\text{OH}$  als Mästungsmittel stößt auf mehrere Schwierigkeiten. Wegen seines unangenehmen, stechenden Geruches und ätzenden Geschmackes wird es von den Tieren auch in starker Verdünnung nur ungern genommen. Die Verabreichung durch die Magensonde ist — besonders bei größeren





Abb. 16. Erste Versuchsreihe, 2. Gewichtsgruppe; unbehandelte Kontrollkaninchen. Bauchhöhle nach Entfernung der Därme und des Mesenteriums. Gewicht des abdominalen Fettgewebes 80 g.





Abb. 17. Erste Versuchsreihe, Gewichtsgruppe 2; Bauchhöhle eines 8 Monate mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  behandelten Kaninchens nach Entfernung der Därme und des Mesenteriums. Durch das beträchtlich vermehrte Fettgewebe der Bauchhöhle (850 g) werden die Nieren fast vollkommen, die Wirbelsäule ganz bedeckt und das kleine Becken vollständig ausgefüllt.

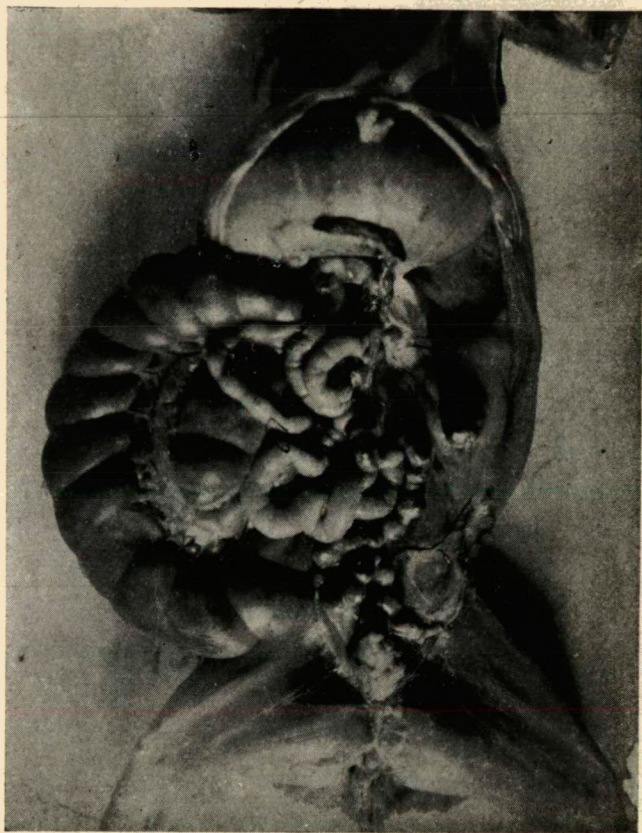


Abb. 19. Die eröffnete Bauchhöhle und seitlich verlagerten Därme sowie Mesenterium des unbehandelten *Kontrollkaninchens* der Versuchsreihe 2, Gewichtsgruppe 2; das Mesenterium ist fettgewebefrei, die Nieren sind durch wenig Fettgewebe umgeben. Gewicht des Fettgewebes 120 g, Gewicht der beiden Nebennieren 38 cg.





Abb. 20. Eröffnete Bauchhöhle des 5 Monate hindurch mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  behandelten Kaninchens der zweiten Versuchsreihe, Gewichtsgruppe 2; Därme und Mesenterium, in der Umgebung der Nieren, vor und seitlich der Wirbelsäule, vom Zwerchfell bis zum Mastdarm. Gewicht des Fettgewebes 1000 g, der beiden Nebennieren 128 cg.

Tieren — vom praktischen Standpunkt kaum durchführbar. Wir suchten daher eine Verbindung, deren Wirkung mit denen des Ammoniumhydroxyds übereinstimmt, ohne dabei die unangenehmen Nebenerscheinungen zu verursachen. Nach Versuchen mit den verschiedensten organischen und anorganischen, ammoniakhaltigen und ammoniakfreien chemischen Verbindungen fanden wir, daß u. a. *Ammoniumchlorid* durch seinen ständigen Charakter, seine leichte Verwendbarkeit, genaue Dosierbarkeit und schließlich durch den Umstand, daß es in entsprechender Verdünnung von den Tieren auch spontan genommen wird, über alle jene Eigenschaften verfügt, die es zur praktischen Verwendung geeignet erscheinen lassen. Die Wirkung von  $\text{NH}_4\text{Cl}$  auf den Chemismus des Organismus stimmt mit jener des  $\text{NH}_4\text{OH}$  überein.

Aus den Ergebnissen von POHL und MÜNZER, PORGES, LEIMDÖRFER und MARKOVICI, HALDANE u. a. geht nämlich hervor, daß  $\text{NH}_4\text{Cl}$  im Organismus ebenso eine Azidose hervorruft, wie dieses in bezug auf  $\text{NH}_4\text{OH}$  durch VENULET, GOEBEL und TISLOWITZ, ALWALL und GEIGER, HAZARD und VAILLE, so auch durch unsere eigenen Versuche nachgewiesen wurde. Im Sinne unserer früheren Feststellung, daß die Verschiebung des Chemismus in saurer Richtung, also die Azidose, als einheitliche Ursache NNR-Hypertrophie und NNR-Hyperfunktion verursacht, durften wir daher auch von der Behandlung mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  die NNR-Hypertrophie, bzw. NNR-Hyperfunktion als Folge erwarten. Als Folge der NNR-Hyperfunktion durften wir auf Grund der Versuchsergebnisse mit der stärkeren Gewichtszunahme der Versuchstiere rechnen. Die weiteren Versuche bestätigten unsere Annahme.

Bei der zweiten Versuchsreihe verabreichten wir  $\text{NH}_4\text{Cl}$  in Trinkwasser gelöst. Bei der Bestimmung der Dosis stützten wir uns auf die Ergebnisse von MARKET, der gesunden Menschen täglich je kg Körpergewicht 0,1—0,2 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$  verabreicht hatte und in 5—6 Tagen die Verminderung der Alkalireserve um 20—30 %, also Azidose beobachtete. Unter Beachtung dieser Umstände schalteten wir bei unseren Versuchstieren in den ersten zwei Monaten der Behandlung nach je einer Woche Behandlung, je eine Woche Pause ohne Behandlung ein. Während der Behandlung erhielten die Tiere bei der Morgenfütterung (0,5 %) jeden zweiten Tag je 0,5 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$  in 100 ccm Trinkwasser gelöst. Im dritten Monat erhielten die Tiere kein  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , im vierten Monat jeden zweiten Tag 0,7 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$  in 120 ccm Trinkwasser, im 5. Monat jeden zweiten Tag je 1,0 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$  in 150 ccm Trinkwasser. Durch die 0,5 und 0,7 %-igen Lösungen wurde die Eßlust der Tiere nicht beeinflußt, sie tranken das Wasser ohne Unterbrechung; konzentriertere Lösungen wurden aber nur in einzelnen Portionen — inzwischen einige Bissen fester Nahrung — genommen, was etwa 1—2 Stunden in Anspruch nahm. Bei dieser Art der Dosierung blieb die Eßlust der Tiere stets erhalten, Appetitlosigkeit oder andere Nebenerscheinungen waren nicht zu beobachten. SALKOWSKI gab seinen Versuchstieren 2,5 g/kg Salmiak, was etwa 0,8 g Ammoniak entspricht, und beobachtete nach dieser Menge ebenfalls keine Vergiftungserscheinungen. Wir verabreichten unseren Kaninchen in der letzten Woche einmal 1,5 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$  in 150 ccm Trinkwasser gelöst durch die Magen-

sonde, um die Wirkung einer größeren Dosis zu beobachten, konnten aber schon in 4—5 Minuten an mehreren Tieren beschleunigtes Atmen feststellen; die Tiere rührten hierauf die Speisen etwa  $\frac{1}{2}$  Stunde nicht an. Bei einem 3800 g schweren Männchen traten  $\frac{1}{2}$  Stunde nach Verabreichung dieser Dosis Krämpfe, Bewußtlosigkeit und Cheyne-Stokessches Atmen auf. Die Bewußtlosigkeit hatte 5 Stunden gedauert, dann kam das Tier zu sich, doch bestand noch etwa 2 Stunden hochgradiger Muskelklonus; nach Ablauf desselben machte das Tier wieder einen vollkommen normalen Eindruck. Nach dieser Erfahrung kehrten wir wieder zu den Dosen von je 1 g zurück, was die Tiere, wie bis dahin, im Trinkwasser gelöst spontan tranken.

Tabelle 15.

*Die Mittelwerte der Gewichtszunahme der Kontrolltiere und der mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  behandelten Kaninchen. Zweite Versuchsreihe.*

Gruppen	K ö r p e r g e w i c h t						Gesamt- zunahme		Gewichts- über- schuß	
	vor der Behand- lung	in Behandlungsmonaten								
	g	I. g	II. g	III. g	IV. g	V. g	g	%	g	%
10 behandelt	2320	2460	2622	2800	2964	3250	930	40	490	22
10 Kontrollen	2450	2580	2700	2811	2850	2890	440	18	—	—
10 behandelt	2860	3070	3214	3378	3576	3820	960	33.5	634	22
10 Kontrollen	2850	2950	3080	3130	3125	3176	326	11.5	—	—
10 behandelt	3450	3650	3814	3960	4130	4270	820	23.9	760	22.2
10 Kontrollen	3420	3460	3500	3490	3450	3480	60	1.7	—	—

Im Laufe ihrer Stoffwechselversuche gaben MAREK, WELLMANN und URBANYI den 2830—3449 g schweren Kaninchen täglich in ansteigenden Mengen je 10 kg Körpergewicht 1,5—5 g Ammoniumchlorid bzw. 3,2—5,7 g Ammonium dihydrophosphat durch die Magensonde, um Azidose zu erzeugen. Diese Tiere verloren die Eßlust, nahmen ab und verendeten in 5—19 Tagen unter Krämpfen an Säurevergiftung. Bei der Obduktion wurden hämorrhagische Gastritis (Verätzung?), Nephritis und Lungenödem gefunden. Durch diese Veränderungen werden die Erscheinungen sowie das Verenden der Tiere u.E. zur Genüge erklärt. Die diesen Tieren täglich verabreichten Mengen sind nämlich nach unserer Erfahrung für Kaninchen bestimmt tödlich. Der Umstand, daß bei der Obduktion hämorrhagische Gastritis zu finden war, spricht entschieden dafür, daß die Stoffe in einer starken Konzentration angewendet wurden, die eine ätzende Wirkung ausübte. Die natürliche Folge der dadurch entstandenen hämorrhagischen Gastritis war die Appetitlosigkeit, die wieder die Abmagerung zur Folge hatte. Aus den Abhandlungen geht nicht hervor, in welcher Konzentration das Mittel angewendet worden war. Bei unseren eigenen Mästungsversuchen gelangten die

verschiedenen chemischen Verbindungen (Ammoniumchlorid, Ammoniumdihydrophosphat usw.) in Dosen und Konzentrationen zur Anwendung, die niemals die oben beschriebenen unliebsamen Nebenerscheinungen verursachten, obwohl die Behandlung monatelang dauerte. Bei der Obduktion der Tiere waren in unseren Fällen die von den oben genannten Verfassern erwähnten schweren Veränderungen niemals zu finden. Dies ist ein deutliches Beispiel dafür, daß man bei verschiedener Dosierung derselben chemischen Stoffe zu stark abweichenden Ergebnissen gelangen kann.

Die Mästungsversuche der *zweiten Versuchsreihe* führten wir an 30 Kaninchen aus. Je nach dem Anfangsgewicht der Tiere wurden diese in 3 Gruppen zu je 10 Tieren eingeteilt. Gewichtsgruppe 1: 10 Tiere, Anfangsgewicht 2200—2500 g, durchschnittlich 2320 g, Gewichtsgruppe 2: 10 Tiere Anfangsgewicht 2550—3000 g, durchschnittlich 2860 g und Gewichtsgruppe 3: 10 Tiere, Anfangsgewicht 3050—3600 g, durchschnittlich 3450 g. Als Kontrollen dienten dieselben 30 Tiere mit ähnlichem Anfangsgewicht wie in der ersten Versuchsreihe. Die mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  erzielten Mästungsversuche sind in Tabelle 15 dargestellt. Der Kürze wegen werden auch hier wieder die bei behandelten und Kontrolltieren erreichten Mittelwerte angegeben.

Ergebnisse bei der zweiten Versuchsreihe (s. Tab. 15). Gewichtsgruppe 1: Anfangsgewicht der 10 Tiere im Durchschnitt 2320 g, nach 5 Monate dauernder Behandlung mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  Erhöhung auf 3250 g; die Tiere nahmen also in 5 Monaten im Durchschnitt  $930 \pm 85$  g. zu, d. s. 40 % des ursprünglichen Gewichtes. Anfangsgewicht der (unbehandelten) 10 Kontrolltiere im Durchschnitt 2450 g, in 5 Monaten Erhöhung auf 2890 g; die Kontrolltiere nahmen demnach in derselben Zeit im Mittel  $440 \pm 35$  g zu, d. s. 18 % des ursprünglichen Gewichtes. In 5 Monaten haben also die mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  behandelten Tiere einzeln um 490 g — d. s. 22 % des Anfangsgewichtes — mehr zugenommen, als die ebenso ernährten Kontrolltiere gleichen Gewichtes während derselben Zeit. Geht man von der durchschnittlichen Gewichtszunahme der Kontrolltiere (440 g) aus, dann ergibt sich aus der mittleren Gewichtszunahme der behandelten Kaninchen (930 g), bzw. aus dem Unterschied zwischen diesen beiden Werten ( $= 490$  g im Durchschnitt), daß die behandelten Kaninchen durchschnittlich um 111, 3 % stärker zugenommen haben als die entsprechenden Kontrollen. Nach der Wahrscheinlichkeitsrechnung ist die Gewichtszunahme der behandelten Tiere der Gewichtsgruppe 1 entschieden signifikant. ( $k = 6,9$ ).

Zweite Versuchsreihe, Gewichtsgruppe 2: 10 behandelte Kaninchen, durchschnittliches Anfangsgewicht 2860 g; Behandlung mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  5 Monate, nach Erhöhung auf 3820 g. Während dieser Zeit hat somit je ein Tier durchschnittlich um  $960 \pm 58$  g, d. s. 33,5 % des ursprünglichen Gewichtes zugenommen. Anfangsgewicht der 10 Kontrolltiere im Durchschnitt 2850 g, in 5 Monaten erhöht auf 3176 g, Gewichtszunahme in 5 Monaten im Durchschnitt  $326 \pm 32$  g, d. s. 11,5 % des Anfangsgewichtes. Die mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  behandelten Tiere nahmen um 634 g  $= 22$  % des Anfangsgewichtes stärker zu als die Kontrollen unter gleichen Bedingungen. Unterschied zwischen den beiden Gewichtszunahmen  $960 - 326 = 634$ . (Abb. 18) Die behandelten Tiere nahmen daher um 194,4 % stärker zu als die entsprechen-

den Kontrollen. Nach der Wahrscheinlichkeitsrechnung ist der Unterschied zwischen der Zunahme der behandelten und unbehandelten Tiere signifikant ( $k = 10,05$ ).

Zweite Versuchsreihe, Gewichtsgruppe 3:10 mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  behandelte Kaninchen, Anfangsgewicht durchschnittlich 3450 g, in 5 Monaten 4270 g. In 5 Monaten hat sich das Körpergewicht je eines Tieres im Durchschnitt um  $820 \pm 58$  g, d. s. 23,9 % des Anfangsgewichtes erhöht. Kontrolltiere: Anfangsgewicht durchschnittlich 3420 g, in 5 Monaten 3480 g, d. i. eine Erhöhung um  $60 \pm 24$  g, bzw. 1,7 % des Anfangsgewichtes. Die mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  behandelten Tiere der Gewichtsgruppe 3 nahmen daher in 5 Monaten um 760 g, bzw. um 22,2 % des Anfangsgewichtes stärker zu, als die (unbehandelten) gleich ernährten Kontrollen gleichen Anfangsgewichtes während der-

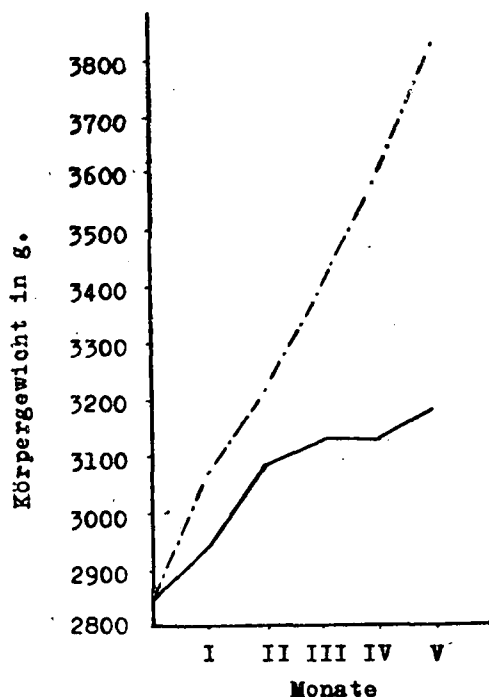


Abb. 18. :—:—:—:—: = 10 behandelte und 10 unbehandelte (Kontroll-) Kaninchen. Gang der Gewichtszunahme bei der  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Behandlung in 5 Monaten, Mittelwert, Zweite Versuchsreihe, Gewichtsgruppe 2.

selben Zeit. Im Sinne des bei den anderen Gewichtsgruppen Gesagten ergibt sich aus dem Unterschied  $820 - 60 = 760$  g, eine Erhöhung der Gewichtszunahme der behandelten im Vergleich zu den unbehandelten Tieren von 1266 %. Der Unterschied der Gewichtszunahme ist nach der Wahrscheinlichkeitsrechnung auch hier als signifikant anzusprechen ( $k = 9,74$ ).

Bei allen drei Gewichtsgruppen der zweiten Versuchsreihe stellte sich bei den behandelten Tieren eine beträchtlich stärkere Gewichtszunahme ein als bei den Kontrolltieren derselben Gruppe.

Sowohl die behandelten wie auch die Kontrolltiere mit niedrigerem Anfangsgewicht nahmen dabei verhältnismäßig stärker zu als die Tiere mit größerem Anfangsgewicht. Dieses dürfte — wie bei der ersten Versuchsreihe — auf den verschiedenen Entwicklungsgrad, bzw. auf das verschiedene Lebensalter der Tiere zurückzuführen sein. Bei den jüngeren (leichteren) Tieren ist somit ein Teil der Gewichtszunahme neben dem Fettansatz wahrscheinlich auch durch Zunahme anderer Gewebe zu erklären. Zu bemerken ist jedoch, daß die behandelten Tiere der Gruppe 1 durchschnittlich um 490 g, die der Gruppe 2 um 634 g und die der Gruppe 3 um 760 g mehr zunahmen als die entsprechenden Kontrolltiere gleichen Anfangsgewichtes. Dieses besagt, daß man durch die  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Behandlung bei den (älteren) Tieren mit höherem Anfangsgewicht ein stärkeres Plus an Gewichtszunahme erreichen kann als bei den (jüngeren) Tieren mit niedrigerem Anfangsgewicht.

In Bezug auf die Zeitdauer, in der die Gewichtszunahme erreicht wurde, ist folgendes zu sagen: Die behandelten Tiere der Gewichtsguppe 1 nahmen in 3 Monaten, die der Gruppe 2 in 2 Monaten und die der Gruppe 3 in 1 Monat so viel zu, wie die Kontrolltiere in 5 Monaten. Daraus folgt, daß durch die Verabreichung von  $\text{NH}_4\text{Cl}$  die Mästungsdauer der Kaninchen mit geringem Anfangsgewicht um  $\frac{2}{5}$ , bei jenen mit mittlerem Anfangsgewicht um  $\frac{3}{5}$  und bei den Tieren mit größerem Anfangsgewicht um  $\frac{4}{5}$  verkürzt werden kann, d. h. daß diese Tiere in einer um so viel kürzeren Zeit dieselbe Gewichtszunahme erreichen können wie die unbehandelten. Mit Hilfe der  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Behandlung kann man also entweder in kürzerer Zeit zu demselben Ergebnis gelangen wie bei den Kontrollen in längerer Zeit, oder man kann in derselben Zeit eine wesentlich größere Gewichtszunahme erzielen als bei den Kontrolltieren.

Der Vergleich der Versuchsergebnisse bei der Behandlung mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  (Versuchsreihe 1) mit jenen bei der Verwendung von  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (Versuchsreihe 2) führt zu folgendem Schluß; stets handelt es sich um den Durchschnittswert der Gewichtszunahme bei den behandelten Tieren in 5 Monaten. *Gewichtsguppe 1:* Versuchsreihe 1: 880 g, Versuchsreihe 2: 930 g; also um 50 g mehr. *Gewichtsguppe 2:* Versuchsreihe 1: 685 g, Versuchsreihe 2: 960 g; also um 275 g mehr. *Gewichtsguppe 3:* Versuchsreihe 1: 604 g, Versuchsreihe 2: 820 g, also um 216 g mehr als bei Versuchsreihe 1. Will man die zwischen den beiden Versuchsreihen vorhandenen Unterschiede in Prozenten ausdrücken, so ergibt sich, daß die Tiere der Versuchsreihe 2, Gruppe 1 um 5–6 %, Gruppe 2 um 43 % und Gruppe 3 um 35,7 % mehr zugenommen haben, als die Tiere der entsprechenden Gewichtsguppen der Versuchsreihe 1 in derselben Zeit.

Unsere Versuche beweisen, daß man durch die Behandlung von Kaninchen mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  oder  $\text{NH}_4\text{Cl}$  eine stärkere Gewichtszunahme erreichen kann, als bei den ebenso ernährten aber unbehandelten Kontrolltieren in derselben Zeit. Die Erhöhung der Gewichtszunahme ist nach statistischen Berechnungen entschieden als signifikant anzuspochen. Wie aus unseren Ergebnissen zu schließen ist, ist durch  $\text{NH}_4\text{Cl}$  eine stärkere Gewichtszunahme zu erzielen als durch  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Ammoniumchlorid hat außerdem noch den Vorteil,



daß es infolge seiner beständigeren Natur leichter zu handhaben und genauer zu dosieren ist und im Trinkwasser gelöst von den Tieren ohne Widerstand genommen wird.

## 17. Teilnahme des Fettes und anderer Gewebe an der Gewichtszunahme der behandelten und unbehandelten Tiere.

Anläßlich der Obduktion der Versuchstiere konnten wir feststellen, daß die Erhöhung der Gewichtszunahme der Tiere beider Versuchsreihen in erster Linie auf die bei Kaninchen ungewöhnlich starke Fettvermehrung zurückzuführen ist; die behandelten Tiere wiesen anläßlich der Obduktion wesentlich mehr Fett auf als die Kontrollen. Besonders stark war der Fettansatz im perirenalen Gewebe; in der retroperitonealen Gegend, vom Zwerchfell angefangen vor und an den Seiten der Wirbelsäule bis ins kleine Becken; ferner am Oment, Mesenterium, Perikard und unter der Haut, besonders an der Bauchwand, im Rücken zwischen den Schulterblättern und am proximalen Ende der Vorderbeine; mitunter fand sich auch noch Fettansatz zwischen den Halsmuskeln und an den Seiten der Brust. Bei den Kontrolltieren hingegen war nur im perirenalen Gewebe etwas Fett zu finden. Auf nebenstehenden Abbildungen sind die Fettansammlungen an den erwähnten Stellen der Bauchhöhle bei den behandelten Tieren deutlich zu sehen (Abb. 17 und 20); bei den Kontrolltieren ähnlichen Anfangsgewichtes befindet sich hingegen verhältnismäßig sehr wenig Fettgewebe (Abb. 16 u. 19).

Wir konnten das Maß der Fettansammlung auch näher bestimmen. Zu diesem Zweck wurde bei je 5 Kaninchen aller drei Gewichtgruppen, sowie der entsprechenden Kontrollen der zweiten Versuchsreihe ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), das leicht erreichbare subkutane und das Fett der Bauchhöhle jedes Tieres herausgeschält und das Gewicht desselben wurde in jedem Fall besonders bestimmt. Um das schwerer zugängliche intermuskuläre Fett zu bestimmen, wurden die Tierleichen nach der Entfernung der Haut und Eingeweide in Teile zerlegt, die jedem Tier entsprechenden Teile in je ein verschlossenes Gefäß gebracht und 6 Stunden im Thermostat bei  $100^\circ \text{C}$  gehalten. Schließlich bestimmten wir das Gewicht des geschmolzenen Fettes und berechneten daraus das Gewicht des intermuskulären Fettes. Um dies durchführen zu können, mußten wir das Verhältnis zwischen dem schmelzbaren Fett und dem beim Schmelzen verbleibenden Geweberückstand (Grieben) kennen. Zu diesem Zweck brachten wir je 100 g des Fettgewebes von 6 behandelten Kaninchen in geschlossene Gefäße, hielten diese abermals 6 Stunden im  $100^\circ \text{C}$  Thermostat und bestimmten nach Auspressen des Fettgeweberückstandes das Gewicht des geschmolzenen Fettes und des Geweberückstandes. Aus 600 g Fettgewebe erhielten wir auf diese Weise 552 g flüssiges Fett und 48 g Geweberückstand. Das Fettgewebe der behandelten Kaninchen enthält demnach im Durchschnitt 8 % Fettgeweberückstand (Grieben). Bei der Bestimmung des intermuskulären Fettes wurden daher zu dem Gewicht des geschmolzenen Fettes 8 % hinzu-

Tabelle 16.

Zusammenhang zwischen der Körpergewichtszunahme und dem Fettgewebegewicht der mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  behandelten Kaninchen. Zweite Versuchsreihe.

Gewichtsgruppe	Nr.	Körpergewicht vor der Behandlung		Gesamt- zunahme	Gewicht des Unterhaut- fettgewebes und des Bauchhöhlen- fettgewebes	Gewicht des geschmol- zenen Fettes aus den Muskeln	Gewicht des Fettgewebe- restes aus Muskeln	Gewicht des Gesamtfett- gewebes	Differenz zwischen der Gesamtzu- nahme und dem Fettge- webegewicht	Gewicht der 2 Neben- nieren
		g	g							
I. Gruppe	1	2200	3000	800	430	130	9	559	241	102
	2	2400	3200	800	360	100	8	468	332	113
	3	2500	3500	1000	450	150	12	612	388	70
	4	2200	3550	1350	550	160	13	723	627	75
	5	2300	3250	950	340	130	10	480	470	90
	Mittelwert	2320	3300	980	426	132	10.4	568.4	411.6	90
II. Gruppe	1	3000	3900	900	500	120	9	629	271	111
	2	3000	4000	1000	730	250	20	1000	—	128
	3	2800	3600	800	500	150	12	662	138	76
	4	3000	3800	800	300	100	8	408	392	100
	5	2600	3600	1000	370	120	9	499	501	72
	Mittelwert	2880	3780	900	480	144	11.6	639.6	325.5	97.4
III. Gruppe	1	3200	3950	750	350	100	8	458	292	115
	2	3100	3950	850	400	130	10	540	310	101
	3	3100	4000	900	400	150	12	562	338	96
	4	4000	4600	600	350	110	8	468	132	85
	5	3200	4200	1000	550	166	14	730	270	112
	Mittelwert	3320	4140	820	410	131.2	10.4	551.6	268.4	101.8

Tabelle 17.

*Zusammenhang zwischen der Körpergewichtszunahme und dem Fettgewebegewicht der unbehandelten (Kontroll-) Kaninchen. Zweite Versuchsreihe.*

Gewichtsgruppe	Nr.	Körpergewicht vor   nach der   der Behandlung		Gesamt- zunahme	Gewicht des Unterhaut- fettgewebes und des Bauchhöhlen- fettgewebes	Gewicht des geschmol- zenen Fettes aus den Muskeln	Gewicht des Fettgewebe- restes aus den Muskeln	Gewicht des Gesamtfett- gewebes	Differenz zwischen der Gesamtzu- nahme und dem Fettge- webegewicht	Gewicht der 2 neben- nieren
		g	g	g	g	g	g	g	g	cg
I. Gruppe	1	2500	3000	500	60	9. —	0.72	69.72	430.28	28
	2	2200	2500	300	50	7.6	0.60	58.10	241.90	27
	3	2300	2500	200	40	7. —	0.56	47.56	152.44	50
	4	2400	2600	200	60	6.5	0.52	67.02	132.98	38
	5	2350	2800	450	56	8.5	0.68	65.18	384.82	42
	Mittelwert	2350	2680	330	53.2	7.7	0.61	61.51	268.49	37
II. Gruppe	1	2700	3000	300	50	8	0.64	58.64	241.36	30
	2	2550	2900	350	70	10	0.80	80.80	269.20	32
	3	2550	3050	500	90	20	1.60	111.60	388.40	45
	4	2850	3000	150	50	9	0.72	59.72	90.28	34
	5	2700	3200	500	95	18	1.44	114.44	385.56	29
	Mittelwert	2670	3030	360	71	13	1.04	85.04	274.76	34
III. Gruppe	1	3670	3800	130	100	13	1.04	114.04	15.76	43
	2	3400	3600	200	110	16	1.28	127.28	72.72	42
	3	3850	4000	150	110	12	0.96	122.96	27.04	47
	4	3600	3800	200	120	19	1.52	140.52	59.48	56
	5	3350	3500	150	80	10	0.80	90.80	59.20	40
	Mittelwert	3574	3740	166	104	14	1.12	119.12	46.88	45.6

gerechnet. Dieses Verfahren führte zwar bloß zu annähernd genauen Ergebnissen, genügte jedoch unserem Zweck.

Das Verhältnis zwischen Gewichtszunahme und dem gefundenen Gewicht des Fettgewebes bei allen drei Gewichtgruppen der behandelten und unbehandelten Tiere der zweiten Versuchsreihe, sowie die Befunde in Bezug auf das Gewicht der Nebennieren sind in den Tabellen 16. und 17. zusammengestellt.

Tab. 16 zeigt, daß das Körpergewicht der 5 behandelten Tiere der Gewichtsguppe 1 der Versuchsreihe 2 in 5 Monaten von 2200—2500 g auf 3000—3500 g, im Durchschnitt von 2320 g auf 3300 g gestiegen ist; die Gesamtzunahme betrug demnach 800—1350 g, im Durchschnitt 980 g. Bei der Obduktion betrug das Gewicht des direkt bestimmaren subkutanen und abdominalen Fettgewebes 340—550 g, im Durchschnitt 426 g, das Gewicht des intermuskulären Fettgewebes (nach der oben angeführten Berechnung) 108—173 g, im Durchschnitt 142 g. Das Gewicht des Gesamtfettes der Tiere dieser Gruppe betrug also 468—723 g, im Mittel 568,4 g, was 50,52—58,50 %, im Mittel 58 % der gesamten Gewichtszunahme entspricht. Zu beachten ist, daß die Gesamtzunahme und das Fettgewicht bei den Tieren dieser Gruppe niemals übereinstimmte. Das Gewicht des Fettgewebes war stets geringer als die Gesamtzunahme; der Unterschied zwischen diesen Werten betrug 241—627 g, im Durchschnitt 411,6 g, dieses bedeutet 30,12—46,44 %, im Durchschnitt 41,94 % der Gesamtzunahme. Dieser Umstand zeigt, daß die Erhöhung des Körpergewichtes nicht nur der Vermehrung des Fettgewebes, sondern auch der anderen Gewebe zuzuschreiben sei.

Tabelle 17 bezieht sich auf die Kontrolltiere der Gewichtsguppe 1 der Versuchsreihe 2: Gewichtszunahme in 5 Monaten von 2200—2500 auf 2500—3000 g, im Mittel von 2350 auf 2680 g, d. s. insgesamt 200—500 g, im Durchschnitt 330 g Zunahme während dieser Zeit. Bei der Obduktion dieser Kontrolltiere beträgt das Gewicht des subkutanen und abdominalen Fettgewebes 40—60 g, im Durchschnitt 53,2 g, das Gewicht des intermuskulären Fettgewebes 7,02—9,72 g, im Mittel 8,31 g. Gesamtgewicht des Fettgewebes dieser Kontrolltiere: 47,56—69,72 g, im Durchschnitt 61,51 g, was 13,84—33,51 %, im Durchschnitt 18,63 % der gesamten Gewichtszunahme entspricht. Der Unterschied zwischen der Gesamtzunahme und dem Gewicht des gefundenen Fettgewebes beträgt bei den Kontrollen der Gruppe 1: 132,98—430,28 g, im Mittel 268,49 g, was 66,49—86,06 %, im Durchschnitt 81,37 % der Gesamtzunahme entspricht. Die gesamte Zunahme an Körpergewicht ist demnach bei den Kontrolltieren der Gruppe 1 nicht so sehr dem gesteigerten Fettansatz, wie viel mehr der Zunahme der übrigen Gewebe zuzuschreiben.

Vergleicht man die bei den behandelten und unbehandelten Tieren der Gruppe 1 gefundenen Ergebnisse, so zeigt sich, daß das Gewicht des Fettgewebes der behandelten Tiere um 420,44—653,28 g, im Mittel um 506,89 g höher ist als jenes der unbehandelten Kontrollen, was im Durchschnitt eine Zunahme an Fettgewebe um 824 % bedeutet. Betrachtet man ferner den Unterschied zwischen der Gesamtzunahme und dem Gewicht des Fettgewebes, so ergibt sich, daß das Gewicht der übrigen Gewebearten bei den Kontrollen durch-

schnittlich um 268,49 g, jenes der behandelten Tiere in derselben Zeit um 441,6 also um 173,11 g — d.s. 64,48 % — stärker zugenommen hat als bei den Kontrollen.

Tabelle 16., Versuchsreihe 2, Gewichtsgruppe 2, 5 Kaninchen nach 5 Monate langer Behandlung mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$ : Gewichtszunahme von 2600—3000 auf 3600—4000 g, im Durchschnitt von 2880 g auf 3780 g, was einer Gesamtzunahme von 800—1000 g, im Durchschnitt 900 g bedeutet. Obduktion: Gewicht des subkutanen und abdominalen Fettes 300—730 g, im Durchschnitt 480 g, intermuskuläres Fettgewebe 108—270 g, im Durchschnitt 155,6 g. Gewicht des gesamten Fettgewebes 408—1000 g, im Durchschnitt 639,6 g, was einer Gesamtzunahme von 51—100 %, im Durchschnitt 71,07 % entspricht. Bei den behandelten Kaninchen der Gruppe 2 war — ein Fall ausgenommen — die Gesamtzunahme ebenfalls größer als das Gewicht des nachweisbaren Fettgewebes. Den Unterschied zwischen den beiden Gewichtswerten beträgt 138—501 g, im Durchschnitt 325,5 g, was 17,25—50,10 %, im Durchschnitt 36,16 % der Gesamtzunahme entspricht; die übrigen Gewebearten der behandelten Kaninchen der Gruppe 2 haben demnach in 5 Monaten so viel zugenommen.

Das Körpergewicht den 5 Kontrolltiere der Gruppe 2 der zweiten Versuchsreihe (s. Tab. 17.) ist hingegen von 2550—2850 g auf 2900—3200 g, im Mittel von 2670 g auf 3030 g gestiegen, was eine Zunahme von 150—500 g, im Durchschnitt von 360 g bedeutet. Das Gewicht des subkutanen und abdominalen Fettgewebes betrug bloß 50—95 g, im Mittel 71 g, jenes des intermuskulären Fettes 8,64—21,60 g, im Durchschnitt 14,04 g. Das Gesamtgewicht des Fettgewebes betrug bei den Kontrolltieren der Gruppe 2: 58,64—114,44 g, im Durchschnitt 85,04 g, was einer Gesamtzunahme von 19,54—39,81 %, im Mittel 23,62 % entspricht. Der Unterschied zwischen der Gesamtzunahme und dem Fettgewicht beträgt bei den Kontrollen der Gruppe 2: 90,28—388,40 g, durchschnittlich 274,76 g, was 60,18—77,68 %, im Durchschnitt 76,32 % der Gesamtzunahme entspricht; das Gewicht der anderen Gewebearten der unbehandelten Tiere der Gruppe 2 hat sich also in 5 Monaten um diesen Wert vermehrt.

Bei dem *Vergleich* der Ergebnisse der behandelten Tiere der Gruppe 2 mit jenen der Kontrollen zeigt sich, daß das Gewicht des Fettgewebes der behandelten Tiere um 349,36—858,56 g, im Durchschnitt um 554,56 g größer ist als das Fettgewicht der Kontrolltiere, was im Durchschnitt einer Zunahme an Fettgewebe von 652 % entspricht. Vergleicht man die Unterschiede zwischen der Gesamtzunahme und dem Fettgewicht miteinander so ergibt sich, daß das Gewicht der sonstigen Gewebe bei den behandelten Tieren in 5 Monaten um 325,5 g (Durchschnittswert) zugenommen hat, bei den Kontrollen hingegen um 274,76 g; das Gewicht der sonstigen Gewebe ist somit bei den behandelten Tieren um 50,74 g, d.s. 18 %, stärker angestiegen als bei den Kontrolltieren dieser Gruppe.

Aus Tabelle 16. ist zu erkennen, daß das Körpergewicht der 5 behandelten Kaninchen der Gruppe 3 der zweiten Versuchsreihe von 3100—4000 g auf 3950—4600 g, im Durchschnitt von 3320 g auf 4130 g gestiegen ist, daß also die Gesamtzunahme in 5 Monaten 600—1000 g, im Durchschnitt 820 g betrage. Das Gewicht des sub-

kutanen und abdominalen Fettgewebes beträgt 350—550 g, im Durchschnitt 410 g, jenes des intermuskulären Fettes 108—180 g, im Durchschnitt 141,6 g. Das Gewicht des Gesamtfettes beträgt demnach 458—730 g, im Mittel 551,6 g, was 61,07—78,00 %, im Durchschnitt 67,27 % der Gesamtzunahme entspricht. Das Gewicht des Fettgewebes war demnach auch bei den behandelten Tieren dieser Gruppe geringer als die Gesamtzunahme. Der Unterschied zwischen diesen beiden Werten beträgt demnach 132—338 g, im Durchschnitt 268,4 g, was 22,00—38,93 %, im Mittel 32,73 % der Gesamtzunahme entspricht. Das Gewicht der sonstigen Gewebearten der behandelten Tiere der Gruppe 3 hat sich also in 5 Monaten um diesen Wert vermehrt.

Tabelle 17. bezieht sich auf die Kontrolltiere dieser Gruppe. Das Körpergewicht derselben ist in 5 Monaten von 3350—3850 g auf 3500—4000 g, im Durchschnitt von 3574 g auf 3740 g gestiegen, hat sich also während der besagten Zeit nur um 130—200 g, im Durchschnitt um 166 g vermehrt. Das Gewicht des subkutanen und abdominalen Fettgewebes betrug bei diesen Tieren 80—120 g, im Mittel 104 g, jenes des intermuskulären Fettgewebes 10,80—20,52 g, im Durchschnitt 15,12 g. Das Gewicht des Gesamtfettes dieser Tiere beträgt also 90,80—140,52 g, im Durchschnitt 119,12, was 60,53—87,72 %, im Durchschnitt 71,76 % der Gesamtzunahme entspricht. Der Unterschied zwischen Gesamtzunahme und Fettgewebe, also die Gewichtszunahme der anderen Gewebearten beträgt insgesamt 15,76—72,72 g, im Durchschnitt 46,88 g, was 12,28—39,47 %, im Durchschnitt 28,24 % der Gesamtzunahme entspricht.

*Vergleicht* man die bei den behandelten und unbehandelten Tieren der Gruppe 3 gefundenen Werte miteinander, so ergibt sich, daß das Gewicht des Fettgewebes der behandelten Tiere um 367,20—589,48 g, im Mittel um 432,48 g größer ist als jenes der Kontrolltiere, was im Durchschnitt ein Plus an Fettgewebe um 363 % bedeutet. Aus diesen Ergebnissen folgt, daß das Gewicht der sonstigen Gewebe der behandelten Tiere der Gruppe 3 um 104,96—255,28 g, im Mittel um 221,52 g, d. s. 472,5 % stärker zugenommen habe als jenes der entsprechenden Kontrolltiere.

Das Gewicht des Fettgewebes der den 3 Gruppen angehörnden Kontrolltiere nimmt parallel mit dem Körpergewicht der Tiere zu, d. h. bei den Tieren der niedrigeren Gewichtsgruppe ist im allgemeinen weniger, bei jenen der höheren Gewichtsgruppe mehr Fettgewebe zu finden. Bei den behandelten Tieren ist hingegen das Gewicht der 3 Gewichtsgruppen im wesentlichen einander ähnlich.

Das Verhältnis zwischen Fettgewicht und endgültigem Körpergewicht: bei den Kontrolltieren der Gruppe 1 beträgt das Gewicht des Fettgewebes 1,90—2,32 %, im Mittel 2,29 % des endgültigen Körpergewichtes, bei den Tieren der Gruppe 2 betragen diese Werte 1,95—3,57 %, im Mittel 2,80 % und bei den Tieren der Gruppe 3: 2,59—3,69 %, im Mittel 3,21 % des endgültigen Körpergewichtes. Bei den Kontrollen nimmt demnach das Verhältnis zwischen Fettgewebe und Körpergewicht mit dem Ansteigen des Körpergewichtes allmählich zu.

Bei den behandelten Tieren beträgt hingegen das Gewicht des Fettgewebes bei Gruppe 1: 16,13—20,36 %, im Mittel 17,22 %, bei

Gruppe 2: 10,73—25,00 %, im Mittel 16,81 % und bei Gruppe 3: 11,59—17,38 %, im Mittel 13,32 % des endgültigen Körpergewichtes. Dieses besagt, daß bei den behandelten Tieren das zahlenmäßige Verhältnis zwischen Fettgewicht und endgültigen Körpergewicht innerhalb der niedrigeren Gewichtsgruppen größer sei als innerhalb der höheren Gewichtsgruppen.

Vergleicht man diese Verhältniszahlen innerhalb derselben Gewichtsgruppe bei den behandelten Tieren mit jenen der Kontrolltiere, dann zeigt sich, daß der verhältnismäßige Fettgewichtswert der behandelten Tiere der Gruppe 1 um 14,23—18,04 %, im Mittel um 15,25 %, der Gruppe 2 um 8,78—21,49 %, im Mittel um 14,01 % und jener der Gruppe 3 um 9,00—13,69 %, im Mittel um 10,11 % mehr beträgt als bei den Kontrolltieren der entsprechenden Gruppe.

Alle diese Ergebnisse beweisen eindeutig, daß es im Rahmen der zweiten Versuchsreihe bei den mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  behandelten Tieren aller drei Gruppen zu einer wesentlich stärkeren Vermehrung des Fettgewebes — also zu einer echten Fettzunahme — gekommen ist als in derselben Zeit bei den ebenso ernährten aber unbehandelten Kontrolltieren gleichen Anfangsgewichtes. Aus den Ergebnissen geht weiter hervor, daß bei den (jüngeren) Kaninchen geringeren Anfangsgewichtes günstigere Mästungsergebnisse zu erzielen sind als bei den (älteren) Tieren mit höherem Anfangsgewicht.

Die während des Versuches zustande gekommene Körpergewichtszunahme war sowohl bei den behandelten, wie auch bei den Kontrolltieren mengenmäßig größer als das Gewicht des bei der Obduktion gefundenen Fettgewebes. Der Unterschied zwischen der Gesamtgewichtszunahme und der Erhöhung des Fettgewichtes ist offenbar der Gewichtszunahme der anderen Gewebsarten zuzuschreiben.

Das Gewicht der sonstigen Gewebearten hat bei den Kontrolltieren der Gruppe 1 um 268,49 g zugenommen, d. s. 81,37 % der Gesamtzunahme, bei Gruppe 2 um 274,76 g, d. s. 76,32 % der Gesamtzunahme und bei Gruppe 3 um 46,88 g, d. s. 28,24 % der Gesamtzunahme. Dies besagt, daß bei den normalen (Kontroll-) Tieren die sonstigen Gewebe der (jüngeren) Tiere mit geringerem Anfangsgewicht sowohl absolut wie auch relativ stärker zugenommen haben als bei den (älteren) Tieren mit größerem Anfangsgewicht; dieses hängt offenbar mit der Entwicklung, bzw. dem Wachstum dieser Kontrolltiere zusammen. Da die Tiere niedrigeren Anfangsgewichtes verhältnismäßig jünger waren, spielte bei diesen die Entwicklung und somit auch die Gewichtszunahme der sonstigen Gewebe eine größere Rolle als bei den verhältnismäßig älteren Tieren höheren Anfangsgewichtes. Auf diesem Umstand beruht auch die Tatsache, daß die Gewichtszunahme der sonstigen Gewebe bei den Kontrollen der Gruppen 1 und 2 etwa sechsmal größer war als jene der Kontrollen der Gruppe 3.

Bei den mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  behandelten Tieren der Gruppe 1 betrug die Gewichtszunahme der sonstigen Gewebe im Mittel 411,6 g, d. s. 41,94 % der Gesamtzunahme. Bei Gruppe 2 betrug dieser Wert 325,5 g, d. s. 36,16 % der Gesamtzunahme und bei Gruppe 3: 268,4 g, d. s. 32,73 % der Gesamtzunahme. Diese Ergebnisse zeigen deutlich, daß die Gewichtszunahme der sonstigen Gewebe bei allen drei

Gruppen infolge der Behandlung bedeutend größer war als bei den unbehandelten Kontrolltieren gleichen Anfangsgewichtes. Die sonstigen Gewebe hatten demnach bei den behandelten Tieren der Gruppe 1 um 143,11 g, d. s. 53,30 %, bei Gruppe 2 um 50,74 g, d. s. 18 % und bei Gruppe 3 um 221,52 g, d. s. 474,5 % (stets Mittelwerte) mehr an Gewicht zugenommen als bei den entsprechenden Kontrolltieren.

Aus den obigen Zahlenangaben geht hervor, daß der absolute Wert der Gewichtszunahme der sonstigen Gewebearten bei den behandelten Tieren beider Gruppen mit niedrigerem Anfangsgewicht (1 und 2) am größten war und bei größtem Anfangsgewicht (Gruppe 3) einen geringeren Grad erreichte. Der Vergleich mit den Werten der Kontrolltiere ergibt hingegen, daß die sonstigen Gewebe — sowohl absolut wie auch relativ — bei Gruppe 3 (größtes Anfangsgewicht) am meisten an Gewicht zugenommen haben. Diese Erscheinung ist das Gegenteil der bei den Kontrolltieren erzielten Ergebnisse, bei denen die sonstigen Gewebe eben innerhalb der Gruppe 3 am wenigsten Gewichtszunahme zeigten. Dieses ist mit dem Umstand in Einklang zu bringen, daß die Tiere dieser Gruppe den höchsten Entwicklungsgrad aufweisen.

Aus dem Gesagten folgt, daß die angewendete Behandlung nicht nur eine stärkere Bildung des Fettgewebes, sondern auch die Vermehrung der übrigen Gewebearten bewirkt.

Im Zusammenhang mit dieser Frage muß man sich fragen, auf welche Gewebeart sich die Gewichtszunahme der übrigen Gewebearten in erster Linie bezieht. Ferner fragt sich, ob durch die Zunahme die Zahl der Zellen, gewisse Bestandteile der Zellensubstanz (Glykogen, Eiweißarten usw.) oder der Wassergehalt der Gewebe betroffen werde. Spätere, an Schweinen und Gänsen ausgeführte Versuche ergaben, daß es sich neben der Vermehrung des Fettgewebes in erster Linie um die Zunahme der Muskulatur (Fleisch) handle. Dafür sprechen auch unsere früher beschriebenen Versuche, die ergaben, daß auf die Wirkung des Extraktes aus hyperfunktionierenden Nebennieren der Glykogengehalt der Leber und Muskulatur nebennierenloser, weißer Mäuse wesentlich stärker zunimmt als auf die Einwirkung des Extraktes aus normalen Nebennieren. Darauf weisen auch unsere Versuche hin, die ergaben, daß der Leber- und Muskelglykogengehalt der Kaninchen mit hypertrophischen Nebennieren bedeutend größer ist als jener der Kaninchen mit normalen Nebennieren. Unsere Ergebnisse stehen in jeder Beziehung mit den Angaben des Schrifttums im Einklang, die sich auf die Wirkung der Ammoniumsalze auf den Stoffwechsel beziehen und ferner mit jenen, die den Zusammenhang zwischen der NNR-Funktion und der Resorption der Kohlehydrate und Aminosäuren (Eiweiße) aus dem Darm zum Gegenstand haben. Das einschlägige Schrifttum soll an anderer Stelle besprochen werden. Zur weiteren Klärung der aufgeworfenen Fragen bedarf es noch einer Reihe von Untersuchungen.



## 18. Hypertrophie der Nebenniere der mit Ammoniumchlorid behandelten Kaninchen.

Bei der Untersuchung der Nebennieren der mit Ammoniumchlorid behandelten Kaninchen zeigt sich, daß diese im Vergleich zu den normalen Nebennieren einen wesentlichen Unterschied in Bezug auf Gewicht und Struktur aufweisen. Das Gewicht der Nebennieren der behandelten Kaninchen zeigt Tabelle 16, während das Gewicht der Nebennieren der unbehandelten Kontrolltiere gleichen Anfangsgewichtes auf Tabelle 17 zusammengestellt ist.

**Gewichtsgruppe 1:** Gewicht beider Nebennieren der Kontrolltiere (Tab. 17.) 27—50 cg, im Mittel 37 cg; das Gewicht beider Nebennieren der behandelten Tiere (Tab. 16.) dieser Gruppe beträgt hingegen 70—113 cg, im Mittel 90 cg. Die Nebennieren der behandelten Tiere dieser Gruppe haben demnach um 43—63 cg, im Mittel um 53 cg stärker zugenommen als die beiden Nebennieren der Kontrolltiere gleichen Anfangsgewichtes, was einer Nebennierenhypertrophie von 143 % im Durchschnitt entspricht.

**Gewichtsgruppe 2:** Gewicht beider Nebennieren der Kontrolltiere (Tab. 17.) 29—45 cg, im Mittel 34 cg. Gewicht beider Nebennieren der behandelten Tiere (Tab. 16.) 72—128 cg, im Mittel 97,4 cg. Erhöhung der Gewichtszunahme der Nebennieren der behandelten im Vergleich zu den unbehandelten Tieren: 43—83 cg, im Mittel 63,4 cg, d. s. 186,4 %.

**Gewichtsgruppe 3:** Gewicht beider Nebennieren der Kontrolltiere (Tab. 17.) 40—56 cg, im Mittel 45,6 cg. Gewicht beider Nebennieren der behandelten Tiere (Tab. 16.) 85—115 cg, im Mittel 101,8 cg. Die Nebennieren der behandelten Tiere dieser Gruppe waren somit um 45—59 cg, im Mittel um 56,2 cg schwerer als die der Kontrolltiere gleichen Anfangsgewichtes, was im Mittel einer Nebennierenhypertrophie von 123 % entspricht.

Diese Angaben ergeben sich aus dem Nebennierengewicht von je 5 Tieren jeder Gewichtsgruppe, weisen aber die Daten der 30 behandelten Kaninchen nicht auf. Das Gewicht beider Nebennieren der 30 behandelten Tiere betrug 70—128 cg, im Mittel 97,66 cg; wie schon weiter oben erwähnt, beträgt das Gewicht beider Nebennieren von 100 normalen, unbehandelten Kaninchen — in Übereinstimmung mit den Angaben des Schrifttums — 20—60 cg, im Mittel 42,34 cg. Die Nebennieren der 30 mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  behandelten Kaninchen vergrößerten sich demnach um 131 % im Vergleich zu den Normalwerten.

Die Vergrößerung der Nebennieren ist auch hier der bedeutenden Verbreiterung der Rindensubstanz zuzuschreiben, wie bei den mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  behandelten Tieren. Das histologische Bild der nach der  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Behandlung vergrößerten Nebennieren stimmt im allgemeinen mit dem nach der  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Behandlung gefundenen Bild der hypertrophischen Nebenniere überein, es sind aber zwischen den beiden dennoch gewisse Unterschiede wahrzunehmen. Die Ähnlichkeit der beiden Bilder gelangt darin zum Ausdruck, daß bei beiden Hypertrophien in den Zellen der drei Schichten der Rinde, insbesondere in der Zona fasciculata, sehr viel Lipoid angesammelt ist, so daß das Protoplasma der Zellen der mittleren Schicht durch die Lipide

sozusagen vollkommen ausgefüllt erscheint. Sowohl die Neutralfette wie auch die Cholesterinfette sind hochgradig vermehrt.

Während auf die Einwirkung der lang dauernden und energischeren  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Behandlung in der NNR häufig kleinere oder größere nekrotische Herde in der Zona reticularis und Zona fasciculata nachzuweisen sind, konnten wir bei der Behandlung mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  derartige Herde niemals auffinden. Der Mangel der nekrotischen Herde ist offenbar damit zu erklären, daß die verhältnismäßig kleine Dosis  $\text{NH}_4\text{Cl}$  keine so kräftige Wirkung auf den Organismus ausgeübt hatte, wie das in den früheren Versuchen verwendete  $\text{NH}_4\text{OH}$ .

Als auffallende Erscheinung ist zu erwähnen, daß die Zona reticularis der hypertrophischen Nebennieren der mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  behandelten Tiere in den meisten Fällen viel zellreicher bzw. kernreicher war als diese Nebennierenschicht der unbehandelten Kontrolltiere, oder der mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  behandelten Tiere. Dies ist damit zu erklären, daß in dieser Schicht bei den  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Tieren wesentlich mehr Zellteilungsfiguren zu sehen waren als in den hypertrophischen Nebennieren der  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Tiere. Dazu kommt noch die dunklere Färbung bzw. der größere Chromatinreichtum der Zellkerne in der Zona reticularis und fasciculata. Hervorzuheben ist noch, daß bei jenen Kaninchen, in deren Nebennieren die Zona reticularis besonders breit, zellreich und lipoidreich ist und dabei die Zellkerne Chromatinreichtum aufweisen (dunkel gefärbte große Rindenzellkerne), das Fettgewebe stets in größeren Mengen zu finden ist als bei den Tieren mit verhältnismäßig schmalerer und weniger lipoidreicher Zona reticularis und Zellkernen mit geringerem Chromatinreichtum. Dieser Befund scheint im Einklang mit unseren früheren Beobachtungen dafür zu sprechen, daß der Fettstoffwechsel des Organismus (Speicherung, Mobilisierung) in erster Linie mit der Funktion der Zona reticularis der Nebenniere zusammenhängt. Zur befriedigenden Klärung dieser Frage bedarf es weiterer Untersuchungen.

### **19. Biologischer Nachweis der gesteigerten Rindenfunktion der durch $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Behandlung hypertrophischen Nebennieren.**

Im ersten Teil dieser Abhandlung berichteten wir über unsere frühere Feststellung, wonach auf die Einwirkung der 3 Monate dauernden  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Behandlung die vergrößerten Nebennieren etwa sechsmal mehr Rindenhormon enthielten als die Nebennieren der normalen (unbehandelten) Kaninchen. Die Nebennieren der so behandelten Tiere üben demnach eine zumindest 6mal stärkere Rindenfunktion aus. Da die im vorigen Abschnitt besprochene  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Behandlung ebenfalls eine bedeutende NNR-Hypertrophie zur Folge hat, lag es auf der Hand, den zugleich auftretenden gesteigerten Fettansatz ebenfalls mit der gesteigerten Funktion der hypertrophischen NNR zu erklären. Diese Erklärung kann aber erst dann zu Recht bestehen, wenn es auch hier gelingt, die gesteigerte Rindenfunktion der durch die  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Behandlung vergrößerten Nebennieren biologisch nachzuweisen. Die folgenden Versuche befassen sich mit diesem Gegenstand.

Das Gewicht beider Nebennieren der mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  behandelten 30 Kaninchen schwankte zwischen 70 und 128 cg und betrug im Durchschnitt 97,66 cg; das Gewicht sämtlicher Nebennieren 29,32 g. Wie wir früher festgestellt hatten, beträgt das Gewicht beider Nebennieren von 100 unbehandelten (Kontroll-) Kaninchen ähnlichen Anfangsgewichtes 20—60 cg, im Durchschnitt 42,34 cg und das Gesamtgewicht 42,34 g. Nach Ausführung der entsprechenden Berechnungen zeigt sich, daß die Nebennieren der 30 mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  behandelten Kaninchen im Vergleich zu den normalen um 131 % zugenommen haben. Von den hypertropischen Nebennieren mit dem Gesamtgewicht von 29,32 g wurden 4,30 g zu histologischen Untersuchungen verwendet, aus den restlichen 25,2 g stellten wir — im Sinne der früheren Beschreibung — nach dem Verfahren von SWINGLE u. PFIFFNER 16,66 ccm eines wässerigen Extraktes her, der je ccm eine 1,5 g frischer, hypertrophischer Nebenniere entsprechende Menge Rindenhormons enthielt. Dabei gingen wir in der gleichen Weise vor wie bei der Herstellung des Rindenextraktes aus den vergrößerten Nebennieren der  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Tiere, bzw. der unbehandelten Kontrollen. Zwecks Konservierung wurde dem Extrakt 0,1 % Benzoesäure beigelegt und derselbe stets im Eisschrank gehalten.

Tabelle 18.

*Lebensdauer der unbehandelten (Kontroll-) und der nebennierenlosen, infantilen, weißen Mäuse behandelt mit dem Rindenextrakt aus den nach  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Behandlung hypertrophisierten Nebennieren von Kaninchen.*

Lebensdauer nach der Nebennierenexstirpation	Kontroll-Mäuse	Mäuse, behandelt mit dem Rindenextrakt der $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Kaninchen				
		Konzentration der Extrakte				
		0·09	0·13	0·20	0·30	0·45
Nach 1 Tag	—	—	—	—	—	—
Nach 2 Tagen	1	—	—	—	—	—
" 3 "	2	—	—	—	—	—
" 4 "	2	1	—	—	—	—
" 5 "	—	—	1	—	—	—
" 6 "	—	1	—	—	—	—
" 7 "	—	1	—	—	—	—
Verendet am Leben geblieben	5=100%	3=60%	1=20%	0	0	0
	0	2=40%	4=80%	5=100%	5=100%	5=100%

Den Wirkungswert des aus den nach  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Behandlung vergrößerten Nebennieren hergestellten Rindenextraktes bestimmten wir auch jetzt nach dem Verfahren von BOMSKOV und BAHNSEN. Zu diesem Zweck wurden 30 infantilen, 22—25 Tage alten weißen Mäusen mit einem Körpergewicht von 9—9,5 g beide Nebennieren in Äthernarkose entfernt. Am Tage nach der Operation teilten wir die Mäuse in 6 Gruppen zu je 5 epinephrektomierten Tiere ein. Die eine Gruppe blieb vollkommen unbehandelt und diente als Kontrolle. Die Tiere der übrigen 5 Gruppen erhielten vom Tage nach der Ope-

ration angefangen 7 Tage hindurch täglich zweimal, stets zur selben Zeit (morgens und abends um 8 Uhr) je 0,125 ccm, also täglich insgesamt 0,25 ccm NNR-Extrakt in jeweils verschiedenen Verdünnungen unseres oben beschriebenen Präparates. Die je Gruppe verschiedenen Verdünnungen bestanden aus 0,09 — 0,133 — 0,20 — 0,30 — 0,45 ccm Stammlösung, die mit physiologischer Kochsalzlösung auf je 1 ccm ergänzt war.

Aus unseren Untersuchungen geht hervor, daß unter den unbehandelten epinephrektomierten Tieren eins am 2., zwei am 3. und zwei am 4. Tage verendeten, d. h., binnen 4 Tagen alle 5 Mäuse (100 %).

Unter den mit der Verdünnung 0,09 behandelten Tieren verendete eine Maus am 4., eine am 6. und eine am 7. Tage (= 60 %); am 8. Tage nach der Operation waren noch 2 Tiere (= 40 %) am Leben.

Tabelle 19.

*Lebensdauer der nebennierenlosen weißen Mäuse nach Abbruch der Behandlung, vorbehandelt mit dem Rindenextrakt der hypertrophischen Nebennieren von  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Kaninchen.*

Die Zeit des Todes nach Abbruch der Behandlung	Mäuse, vorbehandelt mit dem Rindenextrakt der $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Kaninchen				
	Konzentration der Extrakte				
	0·09	0·13	0·20	0·30	0·45
Nach 1 Tag	1	—	—	—	—
Nach 2 Tagen	1	—	—	—	—
Nach 4 Tagen	—	1	1	—	—
Nach 5 Tagen	—	—	2	—	—
Nach 7 Tagen	—	1	—	1	—
Nach 9 Tagen	—	1	1	2	1
Nach 11 Tagen	—	1	—	—	1
Nach 13 Tagen	—	—	1	2	2
Nach 14 Tagen	—	—	—	—	1

Verdünnung 0,13: eine Maus (= 20 %) verendete am 5. Tage, 4 Mäuse (= 80 %) waren hingegen am 8. Tage noch am Leben.

Bei der Verwendung der Verdünnungen 0,20, 0,30 und 0,45 waren am 8. Tage nach der Operation noch sämtliche Mäuse (= 100 %) am Leben.

Die Versuchstiere wurden vom 8. Tage nach der Operation angefangen nicht mehr behandelt, jedoch weiter beobachtet. Wir wollten erfahren, wie lange die Tiere der einzelnen Gruppen nach Abbruch der Behandlung am Leben bleiben.

Nach unserer Beobachtung verendeten die zwei am Leben gebliebenen Tiere der Gruppe 0,09 1 bzw. 2 Tage nach Abbruch der Behandlung, die 4 (= 80 %) der überlebenden Tiere der Gruppe 0,13 am 4., 7., 9. und 11. Tag nach Aufhören der Behandlung. Die Tiere der Gruppe 0,20 verendeten am 4., 5., 9. und 13. Tag, jene der Gruppe 0,30 am 7., 9. und 13. Tag und die Tiere der Gruppe 0,45 am 9., 11., 13. und 14. Tag nach Abbruch der Behandlung.

In Anbetracht der verhältnismäßig geringen Zahl der Versuchstiere lassen sich aus obigen Ergebnissen noch keine endgültigen Schlüsse in Bezug auf das Überleben der Tiere ziehen. Es scheint jedoch, daß die Tiere umso später verenden, je konzentrierter die zur Behandlung verwendete Lösung ist. Dieses würde beweisen, daß der Organismus imstande ist, das im Überfluß einverleibte Rindenhormon zu speichern. Diesbezüglich erwarben wir anläßlich der Mästungsversuche an Schweinen weitere Erfahrungen, über die wir später im Einzelnen berichten wollen.

Zu erwähnen ist noch, daß die verwendeten Versuchsmäuse stets obduziert wurden, wobei wir uns von dem vollständigen Fehlen beider Nebennieren überzeugen konnten.

Da von den mit der Verdünnung 0,13 behandelten Tieren 80 % am 8. Tage nach der Entfernung der Nebennieren noch am Leben waren, darf man sagen, daß 0,25 ccm (Tagesdosis) der Verdünnung 0,13 eine corticodynamische Mäuseeinheit (CME) enthalten, d. h., daß 1 ccm dieser Verdünnung insgesamt 4 CME enthält. Demnach enthält 1 ccm der Stammlösung  $4:0,13 = 30,76$  CME.

Zur Feststellung des „korrigierten Wirkungswertes“ werden die entsprechenden Berechnungen ausgeführt und auf Grund der Überlebensverhältniszahl der einzelnen Gruppen erhält man folgende Gruppenwirkungswerte:

Auf 40 % überlebende Tiere der Verdünnung	0,09 . . .	18,20 CME
„ 80 %	„ „ 0,13 . . .	30,18 „
„ 100 %	„ „ 0,20 . . .	32,00 „
<hr/>		
Mittelwert . . .	26,799	CME

Der Mittelwert der Gruppenwirkungswerte beträgt somit 26,799, abgerundet 26,80 CME, was dem korrigierten Wirkungswert entspricht.

Aus Obigem folgt, daß 1 ccm des aus den Nebennieren der mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  behandelten Kaninchen hergestellten Rindenextraktes 1,5 g hypertrophischer Nebenniere entsprechenden Wirkungsstoffs enthält, dessen korrigierter Wirkungswert 26,80 CME entspricht.

In 1 ccm des aus den Nebennieren normaler, unbehandelter Tiere gleichen Anfangsgewichtes hergestellten Rindenextraktes fanden wir hingegen nur 5,35 CME (korrigierter Wirkungswert). Diese Menge würde 1,5 g frischer nicht hypertrophischer Nebenniere entsprechen.

Diese Ergebnisse beweisen, daß die hypertrophischen Nebennieren der mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  behandelten Kaninchen  $(26,80:5,35 =)$  5mal soviel (= 500 %) CME Rindenwirkungsstoff enthalten wie die Nebennieren gleichen Gewichtes der unbehandelten (Kontroll-) Tiere. Da jedoch die Nebennieren der 30 behandelten Kaninchen eine im Mittelwert 131 %ige Hypertrophie — im Vergleich zu den Nebennieren der Kontrollen — aufweisen, ist der absolute Wert der Vermehrung des Rindenwirkungsstoffes noch höher als das 5fache einzuschätzen. Geht man nämlich von der Gesamtmenge des in den 29,32 g schweren Nebennieren der 30 behandelten Kaninchen aus, gelangt man zu folgendem Ergebnis. Aus den insgesamt 29,32 g

betragenden hypertrophischen Nebennieren der 30 behandelten Kaninchen lassen sich 19,55 ccm einer Stammlösung herstellen, die je ccm soviel Wirkungsstoff enthält, wie 1,5 g frischer Nebenniere entspricht. Da 1 ccm dieser Stammlösung 26,80 CME enthält, enthalten die Nebennieren der 30 behandelten Tiere insgesamt  $19,55 \times 26,80 = 523,94$  CME. Frühere Untersuchungen ergaben, daß das Gewicht sämtlicher Nebennieren von 100 unbehandelten, normalen Kaninchen 42,34 g beträgt, demnach beträgt das Gesamtgewicht der Nebennieren von 30 unbehandelten Kaninchen im Durchschnitt 12,70 g. Aus dieser Masse lassen sich  $12,70:1,5 = 8,46$  ccm einer Stammlösung gewinnen, die je ccm so viel Rindenwirkungsstoff enthält, wie 1,5 g normaler Nebenniere entspricht. Da 1 ccm der Stammlösung 5,35 CME enthält, entspricht der aus sämtlichen Nebennieren der 30 unbehandelten Kaninchen hergestellte Rindenextrakt  $8,46 \times 5,35 = 45,23$  CME. Dividiert man nun den gesamten Wirkungswert des aus den hypertrophischen Nebennieren der behandelten Tiere gewonnenen Rindenextraktes (523,94 CME) durch den Wirkungswert des aus normalen Nebennieren ebenso viel unbehandelter Kaninchen hergestellten Rindenextraktes (45,23 CME), so beträgt der Quotient 11,58; diese Zahl drückt die Zunahme des Wirkungswertes des aus den hypertrophischen Nebennieren der mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  behandelten Kaninchen hergestellten Rindenextraktes im Vergleich zu dem aus normalen Nebennieren hergestellten Rindenextrakt aus. Dieses sagt, daß die hypertrophischen Nebennieren der mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  behandelten Tiere 11,58mal mehr (= 1158 %!) Rindenwirkungsstoff enthalten als die Nebennieren der unbehandelten Kaninchen.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit jenen, die wir bei den  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Versuchen erreicht haben, dann zeigt sich, daß durch die Behandlung mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  eine nahezu um 100 % stärkere NNR-Hyperfunktion zu erreichen ist als bei der Behandlung mit  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Bei der Behandlung mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  war nämlich die NNR-Funktion bei gleichem Drüsengewicht um das 3,5fache, bei Beachtung der Hypertrophie um das 6fache erhöht.

Man muß sich nun natürlich fragen, womit dieser große Unterschied zwischen den bei der Verwendung dieser beiden Ammoniakverbindungen erzielten Ergebnissen zu erklären ist, der in dem verschiedenen Gehalt an Rindenhormon zum Ausdruck gelangt. Unserer Ansicht nach wird diese Frage durch den Unterschied, den zwischen den histologischen Bildern der Nebennieren der auf verschiedene Art behandelten Kaninchen besteht, genügend beleuchtet. Wie schon erwähnt, konnten wir anlässlich der histologischen Untersuchungen folgendes finden. In den hypertrophischen Nebennieren der mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  behandelten Tiere ließen sich in der Rindensubstanz öfter größere oder kleinere nekrotische (Fett-) Herde nachweisen, die in den vergrößerten Nebennieren der mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  behandelten Kaninchen niemals zu finden waren. Außerdem fanden sich in den  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Nebennieren, insbesondere in der Zona reticularis, auffallenderweise bedeutend mehr Zellteilungen und mehr Rindenzellen mit chromatinreicheren Kernen als in den  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Nebennieren. In der NNR der  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Tiere ist demnach die Zahl und Vitalität der funktionierenden Zellen größer und deutlicher als bei den  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Tieren;

die Folge davon ist die gesteigerte Funktion, sowie die erhöhte Produktion von NNR-Hormon. Eine weitere auffallende Erscheinung ist ferner die bedeutend stärkere Vermehrung der Cholesterinfette in der NNR der  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Nebennieren als in den  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Nebennieren. Dieser Umstand wird auf Grund unserer früheren Untersuchungen, bei denen wir auf den Parallelismus zwischen Rindencholesterin und Rindenhormonproduktion hingewiesen haben, verständlich und erklärt die gesteigerte Bildung von Rindenhormon. Der Unterschied im histologischen Bild beruht offenbar darauf, daß die  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Behandlung schonungsvoller ist als die  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Behandlung, denn einerseits verwendeten wir bei  $\text{NH}_4\text{Cl}$  geringere Gaben (weniger  $\text{NH}_3$ !) als bei  $\text{NH}_4\text{OH}$ , andererseits schalteten wir bei der  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Behandlung behandlungsfreie Zeitabschnitte ein. Diese Tatsachen dürften u. E. den Unterschied in den Wirkungswerten (3,35 und 5,0) der zwischen den Rindenhormonextrakten besteht, hinreichend erklären, die einen wurden nämlich nach  $\text{NH}_4\text{OH}$ -die anderen nach  $\text{NH}_4\text{Cl}$  Behandlung aus dem gleichen Gewicht hypertrophischer Nebennieren und in demselben Volumen hergestellt. Der Unterschied, der zwischen der Zunahme des Gesamtwirkungswertes der beiden Extraktstoffe (5,80 und 11,58) zu finden ist, ist auf die Verschiedenheit der beiden Arten von Hypertrophie, die sich nach den beiden Behandlungsarten einstellt, zurückzuführen. Während sich nämlich die Nebennieren nach der  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Behandlung im Mittelwert um 73,59 % vergrößert hatten, betrug dieser Wert nach der  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -behandlung 131 %. Die Ursache ist auch darin zu suchen, daß die  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Behandlung länger gedauert hatte (5 Monate) als die  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Behandlung (3 Monate). Der Grad der sich auf die Wirkung der beiden Behandlungen entwickelnden Hypertrophie verhält sich interessanterweise nahezu ebenso wie die Zahl der Behandlungsmomente (73,59:131 ~ 3:5). Dieses zeigt, daß sich der höhere Grad der NNR-Hypertrophie, sowie die stärkere Aktivität der NNR-Zellen und somit die Steigerung der Hormonproduktion weniger durch die Verwendung großer Dosen, als viel mehr durch die längere Dauer der Behandlung mit verhältnismäßig kleineren Dosen erreichen lasse.

Die biologischen Untersuchungen beweisen daher, daß die infolge der Ammoniumchloridbehandlung hypertrophisch gewordenen Nebennieren nahezu 12mal mehr Rindenhormon enthalten als die Nebennieren der unbehandelten Tiere. Die Nebennieren der auf diese Weise behandelten Kaninchen üben also im Verhältnis zu normalen Verhältnissen eine nahezu 12 fach gesteigerte Rindenfunktion aus. Mit Hilfe der beschriebenen Ammoniumchloridbehandlung ist demnach eine um etwa 100 % stärkere NNR-Funktionssteigerung zu erzielen als durch die früher verwendete Ammoniumhydroxydbehandlung.

## 20. Mästungsversuche an Kaninchen durch Verwendung von Ammoniumsulfat.

*Dritte Versuchsreihe:* Fünf 15—20 Monate alte Kaninchen wurden in der gleichen Weise ernährt wie die Tiere der früheren Versuchsreihen. Zu Erzeugung der Nebennierenhypertrophie erhielten die Tiere 5 Monate hindurch jeden zweiten Tag 0,3 bis 0,7 g Ammoniumsulfat —  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  — in 100—150 ccm Trinkwasser gelöst, in allmählich steigenden Mengen und unter Einschaltung von behandlungsfreien Zeitabständen.

Gang der Behandlung: *Erster Monat:* 4 Wochen hindurch jeden zweiten Tag (= 14 Dosen) 0,3 g Ammoniumsulfat in 100 ccm Trinkwasser. *Zweiter Monat:* 1 Woche ohne Behandlung, 2 Wochen hindurch jeden zweiten Tag (= 7 Dosen) 0,4 g und 1 Woche jeden zweiten Tag 0,5 g (= 3 Dosen) Ammoniumsulfat in 120 ccm Trinkwasser. *Dritter Monat:* 1 Woche ohne Behandlung, 3 Wochen hindurch jeden zweiten Tag 0,6 g (= 10 Dosen) in 130 ccm Trinkwasser. *Vierter Monat:* 1 Woche ohne Behandlung, 3 Wochen jeden zweiten Tag 0,7 g Ammoniumsulfat in 150 ccm Trinkwasser gelöst. *Fünfter Monat:* 1 Woche ohne Behandlung, 2 Wochen jeden 2. Tag 0,4 g (= 7 Dosen) in Trinkwasser. Nachher Abbruch der Behandlung.

Während der 5 Monate hatte demnach jedes Kaninchen insgesamt 26,4 g Ammoniumsulfat auf 51 Dosen verteilt verzehrt. Die verwendeten Lösungen wurden durch die Tiere stets gierig und spontan getrunken. Die Einschaltung behandlungsfreier Zeitabschnitte war notwendig, um einerseits der Magen-Darmschleimhaut Ruhe zu gewähren, andererseits eine zu starke Verschiebung des Chemosmus nach der sauren Seite zu vermeiden, da dadurch, unserer Erfahrung nach, die Funktion der Nebennieren und damit die Gewichtszunahme beeinträchtigt wird. Die gewünschte Wirkung wird nämlich am entsprechendsten durch die fraktioniert hervorgerufene Azidose mäßigen Grades erreicht.

Vor Beginn der Behandlung beobachteten wir die Schwankungen des Körpergewichtes der Versuchstiere durch wöchentliche Bestimmungen 5 Monate hindurch. Dieses erschien notwendig, um die Gewichtsschwankungen der unbehandelten Kontrolltiere der früheren Versuchsreihen mit jenen der Versuchstiere — vor und während der Behandlung derselben — vergleichen zu können.

Das Körpergewicht der Kaninchen der Versuchsreihe III war in den 5 Monaten vor der Behandlung von 2500—3300 g auf 2700—3600 g, im Mittel von 2800 g auf 3060 g gestiegen; auf ein Tier entfallen demnach 200—400 g, im Mittel 260 g Gewichtszunahme, was 9 % des Anfangsgewichtes entspricht. Die Gewichtszunahme diesen Tiere vor der Behandlung beträgt etwas weniger als die Gewichtszunahme der Kontrolltiere gleichen Anfangsgewichtes der I. und II. Versuchsreihe. Das Körpergewicht der letzteren hatte nämlich in 5 Monaten bei gleicher Ernährung um 326 g im Durchschnitt zugenommen, was 11,5 % des Anfangsgewichtes entspricht (Gewichtsgruppe II).

Aus Tabelle 20 ist zu ersehen, daß das Gewicht der mit Ammoniumsulfat behandelten Kaninchen der dritten Versuchsreihe in



Tabelle 20.

*Gewichtszunahme der mit Ammoniumsulfat, Ammoniumcarbonat und Natrium-Ammonium-Phosphat behandelten Kaninchen, sowie Verteilung der Gesamtgewichtszunahme auf das Fettgewebe und die übrigen Gewebe.*

*1—5. Versuchsreihe.*

Nr.	K ö r p e r g e w i c h t						Gesamtzunahme		Gewicht des Fett- gewebes g	Differenz zwischen dem Gewicht des Fettgewebes und der Gesamtzunahme g	Gewicht der 2 Nebennie- ren cg	Behandlung mit
	vor der Behandlung g	im . . . Behandlungsmonat					g	%				
1.	2800	I. g	II. g	III. g	IV. g	V. g						Ammoniumsulfat
2.	3600	3400	3800	3800	4000	4300	1500	53.56	800	700	90	
3.	3200	3900	4100	4200	4300	4500	900	25.00	750	150	78	
4.	3200	4000	4200	4400	4650	4800	1600	50.00	600	1000	96	
5.	2700	3200	3400	3600	3850	4000	1300	48.14	650	450	111	
Mittelwert	3000	3500	3600	3750	3950	4100	1100	36.66	500	600	88	
	3060	3600	3820	3950	4150	4340	1280	42.67	660	580	92.6	
1.	3000	3500	3700	3900	3900	4000	1000	33.33	1000	—	100	Ammoniumcarbonat
2.	3500	4000	4200	4500	4500	4700	1200	34.28	700	500	110	
3.	3100	3800	4000	4200	4500	4750	1650	53.22	1000	650	105	
4.	2800	3300	3600	3900	4000	4200	1400	50.00	800	600	96	
5.	3200	3600	3700	3900	3900	4000	800	25.00	600	200	80	
Mittelwert	3120	3640	3840	4080	4160	4330	1210	34.16	820	390	98.2	
1.	2600	3400	3900	4600	4600	4700	2100	80.78	800	1300	90	Natrium-ammonium Phosphat
2.	2800	3600	3800	4000	3850	4100	1300	46.42	550	750	85	
3.	2700	3400	3700	3800	3800	4050	1350	50.00	500	850	87	
4.	2700	3500	3800	4200	4250	4500	1800	66.66	800	1000	98	
5.	2600	3000	3300	3500	3500	3800	1200	46.15	650	550	75	
Mittelwert	2680	3380	3700	4020	4000	4230	1550	58.00	660	890	87	

5 Monaten der Behandlung von 2700—3600 g, im Mittel von 3060 g (Anfangsgewicht) auf 4100—4800, im Mittel auf 4340 g stieg; auf ein Tier entfallen daher 900—1600 g, im Mittel 1280 g Gewichtszunahme, was 25—53 %, im Mittel 42,67 % des Anfangsgewichtes entspricht.

Vergleicht man die Gewichtszunahme der Kontrolltiere der Gewichtsgruppe II, der zweiten Versuchsreihe mit der Gewichtszunahme der behandelten Kaninchen der Versuchsreihe III, dann zeigt sich, daß das Gewicht der mit Ammoniumsulfat behandelten im Durchschnitt um 954 g — d. s. 31,17 % des Anfangsgewichtes — stärker zunahm als jenes der Kontrollen. Dieses Mehr an Gewichtszunahme ist im Sinne der statistischen Berechnung entschieden signifikant ( $k=7,92$ ).

Das Körpergewicht der mit Ammoniumsulfat behandelten Kaninchen hat demnach wesentlich stärker zugenommen als jenes, der in gleicher Weise ernährten aber nicht behandelten Tiere gleichen Anfangsgewichtes während derselben Zeit.

Bei der Obduktion konnten wir uns überzeugen, daß die stärkere Gewichtszunahme der mit Ammoniumsulfat behandelten Kaninchen — ähnlich wie bei den Tieren der früheren Versuchsreihen in erster Linie der mächtigen Vermehrung des Fettgewebes zuzuschreiben ist. Auch hier hatte sich in erster Linie das abdominale und subkutane Fettgewebe vermehrt.

Das Gewicht des abdominalen und subkutanen Fettgewebes der mit Ammoniumsulfat behandelten Kaninchen betrug 500—800 g, im Mittel 660 g, was 12,5—18,6 %, im Mittel 15,23 % des endgültigen Körpergewichtes und 45,45—53,33 %, im Mittel 51,56 % der Gesamtzunahme entspricht. Die tatsächliche Menge des Fettgewebes darf aber um etwa 8—10 % höher geschätzt werden, da wir bei der zweiten Versuchsreihe nachweisen konnten, daß das intermuskuläre Fett etwa 8—10 % des abdominalen und subkutanen Fettes beträgt.

Auf die sonstigen Gewebearten entfallen demnach 150—1000 g, im Mittel 580 g Gewichtszunahme, d. s. 11,66—62,50 %, im Mittel 45,31 % der Gesamtzunahme.

Durch die Behandlung mit Ammoniumsulfat haben sich die Nebennieren ebenfalls stark vergrößert. Das Gewicht derselben betrug bei diesen Tieren 78—111 cg, im Durchschnitt 92,6 cg, was im Vergleich zu den Normalwerten einer Hypertrophie von 118,70 % im Mittel entspricht. Die Hypertrophie der Nebennieren ist auch hier in erster Linie der starken Verbreiterung der Rinde zuzuschreiben. Das histologische Bild ist jenem der Nebennieren der zweiten Versuchsreihe ähnlich, die Wiederholung der Beschreibung erübrigt sich demnach.

## 21. Mästungsversuche bei Kaninchen mit Ammoniumcarbonat.

*Vierte Versuchsreihe.* Auch hier wurden die Schwankungen des Körpergewichtes zunächst ohne Behandlung 5 Monate hindurch beobachtet; anschließend erhielten dieselben Tiere 5 Monate hindurch Ammoniumcarbonat —  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  — in allmählich ansteigenden Mengen von 0,3 bis 0,7 g jeden zweiten Tag in 100—150 ccm

Trinkwasser gelöst anlässlich der Morgenfütterung. Menge und Art der Nahrung war dieselbe wie bei den früheren Versuchsreihen; behandlungslose Zeitabschnitte wurde eingeschaltet.

Gang der Behandlung: *Erster Monat*: 2 Wochen jeden zweiten Tag 0,3 g (= 7 Dosen), 2 Wochen 0,4 g (= 7 Dosen) in 100 Trinkwasser. *Zweiter Monat*: 3 Wochen jeden zweiten Tag 0,5 g in 120 ccm Trinkwasser (= 10 Dosen), 1 Woche ohne Behandlung. *Dritter Monat*: 3 Wochen jeden zweiten Tag 0,6 g in 130 ccm Trinkwasser, 1 Woche ohne Behandlung. *Vierter Monat*: 3 Wochen 0,7 g in 150 ccm Trinkwasser. *Fünfter Monat*: 1 Woche ohne Behandlung, 2 Wochen jeden zweiten Tag 0,5 g Ammoniumcarbonat in 120 ccm Trinkwasser (= 7 Dosen), 2 Wochen ohne Behandlung, bzw. Abbruch der Behandlung. Jedes Kaninchen hatte demnach in 5 Monaten insgesamt 26,4 g Ammoniumcarbonat auf 51 Dosen verteilt erhalten.

Das Körpergewicht der Tiere der vierten Versuchsreihe war vor der Behandlung in 5 Monaten von 2500—3100 g auf 2800—3500 g, im Mittel von 2800 g auf 3100 g gestiegen. Diese Tiere hatten demnach in 5 Monaten ohne Behandlung 300—400 g, im Durchschnitt 320 g zugenommen, d. s. 11,42 % des Anfangsgewichtes. Diese Werte stimmen nahezu mit denen der Kontrolltiere der Gewichtsgruppe II der zweiten Versuchsreihe (Tab. 15) überein. Diese hatten nämlich bei gleichem Anfangsgewicht und gleicher Ernährung in 5 Monaten (ohne Behandlung) im Durchschnitt 326 g zugenommen, d. s. 11,5 % des Anfangsgewichtes.

Tabelle 20 zeigt hingegen, daß das Körpergewicht der Ammoniumcarbonat-Tiere in 5 Monaten der Behandlung von 2800—3500 g auf 4000—4750 g, im Mittel von 3120 g auf 4320 g gestiegen war. Das Gewicht eines Tieres hatte sich demnach während dieser Zeit um 800—1650 g, im Mittel um 1210 g vermehrt, d. s. 25,00—53,22 %, im Mittel 34,16 % des Anfangsgewichtes.

Vergleicht man die bei der Ammoniumcarbonatbehandlung erreichte Gewichtszunahme mit der Gewichtszunahme derselben Tiere ohne Behandlung und mit der Gewichtszunahme der Kontrolltiere der Gewichtsgruppe II der zweiten Versuchsreihe, dann zeigt sich, daß die Tiere während der Ammoniumcarbonatbehandlung im Durchschnitt um 890 g, bzw. um 884 g mehr zugenommen haben als in 5 Monaten ohne Behandlung bzw. als die Kontrolltiere. Diese Gewichtszunahme bedeutet auf das Anfangsgewicht bezogen im Durchschnitt ein Mehr um 22,66 % im Vergleich zur Gewichtszunahme ohne Behandlung in derselben Zeit und bei derselben Nahrung. Dieser Wert ist im Sinne der entsprechenden Berechnungen entschieden signifikant ( $k = 6,28$ ).

Bei Kaninchen kann man demnach durch die Behandlung mit Ammoniumcarbonat ebenfalls eine wesentlich stärkere Fettzunahme erzielen als durch dieselbe Ernährung ohne Behandlung.

Bei der Obduktion ließ sich auch hier — wie bei den anderen Versuchen — eine wesentliche Vermehrung des Fettgewebes feststellen. Auch hier hatte sich in erster Linie das abdominale und subkutane Fettgewebe vermehrt.

Das Gewicht des abdominalen und subkutanen Fettgewebes betrug bei den Ammoniumcarbonat-Tieren 600—1000 g, im Mittel



Abb. 21. Behandlung mit *Ammoniumcarbonat*: Eröffnete Bauchhöhle des 5 Monate lang behandelten Kaninchens. Das emporgehobene Oment sowie das mit den Därmen auf die Seite gelegte Mesenterium sind auffallend fettreich. Ebenso ist auch viel Fettgewebe in der Umgebung der Nieren, vor und an beiden Seiten der Wirbelsäule, vom Diaphragma bis zum Mastdarm. Gewicht des Fettgewebes 1000 g, der beiden Nebennieren 105 cg; 4. Reihe.

Tabelle 21.

*Gewichtszunahme der mit Ammoniumacetat, Ammoniumlactat und Calciumchlorid behandelten Kaninchen sowie die Verteilung der Gesamtgewichtszunahme auf das Fettgewebe und die übrigen Gewebe. 6—8. Versuchsreihe.*

Nr.	vor der Behandlung g	K ö r p e r g e w i c h t im . . . Behandlungsmonat					Gesamtzunahme		Gewicht des Fett- gewebes g	Differenz zwischen dem Gewicht des Fettgewebes und der Gesamtzunahme g	Gewicht der 2 Nebennie- ren cg	Behandlung mit
		I. g	II. g	III. g	IV. g	V. g	g	%				
1.	3300	3600	3900	4100	4100	4200	900	27.27	680	220	135	Ammoniumacetat
2.	3600	4000	4200	4300	4350	4400	800	22.22	800	—	101	
3.	2700	3000	3000	3100	3250	3500	800	29.63	800	—	78	
4.	2800	3200	3400	3600	3800	4000	1200	42.85	1200	—	90	
5.	3000	3500	3800	4300	4650	4800	1800	60.00	1300	500	78	
Mittelwert	3080	3460	3660	3880	4030	4180	1100	36.39	956	144	96.4	
1.	2600	3000	3000	2900	3050	3350	750	28.84	400	350	79	Ammoniumlactat
2.	3200	3600	3800	3850	3850	4000	800	25.00	600	200	87	
3.	3100	3600	3900	4100	4550	4700	1600	51.61	800	800	92	
4.	3000	3200	3200	3400	3450	3900	900	30.00	700	200	80	
5.	2800	3200	3400	3450	3350	3600	800	26.78	500	300	88	
Mittelwert	2940	3320	3460	3520	3650	3910	970	32.44	600	370	85.20	
1.	3000	3400	3600	3800	3860	4000	1000	33.33	550	450	80	Calciumchlorid
2.	3100	3400	3580	3800	4100	4200	1100	35.48	065	450	70	
3.	3000	3500	3600	3900	4000	4250	1250	41.46	650	600	75	
4.	3500	4000	4500	4800	4950	5050	1550	44.20	950	600	92	
5.	2500	3000	3300	3500	3500	3700	1200	48.00	500	700	102	
Mittelwert	3020	3460	3716	3980	4082	4240	1220	40.53	660	560	83.8	

fallen daher 1200—2100 g, im Mittel 1550 g Gewichtszunahme, d. s. 46,15—80,78 %, im Mittel 58,00 % des Anfangsgewichtes.

Vergleicht man die Gewichtszunahme der mit Natriumammoniumphosphat behandelten Tiere mit jener der Kontrolltiere und der Zunahme der Versuchstiere vor der Behandlung, dann zeigt sich, daß die auf die obige Weise behandelten Tiere während derselben Zeit und bei gleicher Nahrung je Tier durchschnittlich um 1110 g mehr zunahmen als die entsprechenden Kontrollen und um 1140 g mehr als in den 5 Monaten vor der Behandlung. Diese Gewichtszunahme beträgt um 40 % mehr als bei den Kontrolltieren. Die entsprechende Berechnung ergibt, daß dieser Wert entschieden signifikant ist ( $k = 7,94$ ).

Die Gewichtszunahme der behandelten Tiere war demnach bedeutend größer als die Zunahme derselben vor der Behandlung, bzw. jene der Kontrolltiere.

Die Obduktion ergab, daß die Gewichtszunahme auch hier auf die hochgradige Vermehrung des Fettgewebes zurückzuführen ist. Am stärksten vermehrt war das perirenale, mesenteriale und subkutane Fettgewebe. Das Gewicht des abdominalen und subkutanen Fettgewebes betrug 500—800 g, im Durchschnitt 660 g, d. s. 37,11—54,16 %, im Durchschnitt 42,58 % der Gesamtzunahme, bzw. 12,34—17,55 %, im Durchschnitt 15,52 % des endgültigen Körpergewichtes.

Sonstige Gewebearten: Zunahme 550—1300 g, im Durchschnitt 890 g, d. s. 45,84—62,89 %, im Durchschnitt 57,42 % der Gesamtzunahme.

Gewicht beider Nebennieren 75—98 cg, im Durchschnitt 87,00 cg, d. i. eine Hypertrophie von 105,47 %. Die Hypertrophie ist auch hier in erster Linie auf die Verbreiterung der Rinde zurückzuführen.

## 23. Mästungsversuche bei Kaninchen mit Ammoniumacetat.

*Sechste Versuchsreihe.* Wie bisher: 5 Monate Beobachtung des Körpergewichtes vor der Behandlung, anschließend 5 Monate Behandlung mit Ammoniumacetat —  $\text{CH}_3\text{COONH}_4$  — in aufsteigenden Mengen, je Tier 0,3—0,7 g Ammonium aceticum crystallisatum in 100—150 ccm Trinkwasser gelöst, jeden zweiten Tag bei der Morgenfütterung. Ernährung der Tiere wie bisher.

Gang der Behandlung: *Erster Monat:* 4 Wochen 0,3 g in 100 ccm Trinkwasser. *Zweiter Monat:* 1 Woche ohne Behandlung, 1 Woche 0,4 g und 2 Wochen 0,5 g in 120 ccm Wasser. *Dritter Monat:* 1 Woche ohne Behandlung, 3 Wochen 0,6 g in 130 ccm Wasser. *Vierter Monat:* 1 Woche ohne Behandlung, 2 Wochen 0,7 g in 150 ccm Wasser und 1 Woche ohne Behandlung. *Fünfter Monat:* 2 Wochen 0,4 g in 110 ccm Trinkwasser; Abbruch der Behandlung. Jedes Kaninchen hatte demnach insgesamt 22,6 g Ammoniumacetat auf 48 Dosen verteilt erhalten.

Das Gewicht der Ammoniumacetat-Tiere betrug 5 Monate vor Beginn der Behandlung 2500—3200 g, Mittelwert: 2760 g. Während der 5 Monate vor der Behandlung war das Körpergewicht dieser Tiere auf 2700—3600 g, Mittelwert: 3080 g gestiegen; je ein Tier

hatte 200—500 g, Mittelwert: 340 g zugenommen, d. s. 12,32 % des Anfangsgewichtes. Die Kontrolltiere der Gewichtsgruppe II der zweiten Versuchsreihe hatten in 5 Monaten in ähnlichem Maße (326 g = 11,5 %) zugenommen wie die Versuchstiere der 6. Versuchsreihe während der 5 Monate ohne Behandlung.

Während der 5 Monate der Ammoniumacetatbehandlung (Tab. 21.) stieg das Gewicht der Versuchstiere von 2700—3600 g auf 3500—4800 g, Mittelwert: von 3080 g auf 4180 g. Je Tier betrug die Gewichtszunahme 800—1800 g, Mittelwert: 1100 g, d. s. 22,22—60,00 %, Mittelwert: 36,39 % des Anfangsgewichtes.

In den 5 Monaten der Behandlung nahmen die Ammoniumacetat-Tiere um 774 g (Mittelwert), d. s. um 24,89 % des Anfangsgewichtes, mehr zu als in den 5 Monaten vor der Behandlung, bzw. als die Kontrolltiere der Gewichtsgruppe II der zweiten Versuchsreihe. Dieser Mehrwert ist auch hier wahrscheinlich als signifikant zu bezeichnen ( $k = 4,46$ ).

Infolge der Ammoniumacetatbehandlung steigt demnach das Gewicht der Kaninchen in wesentlich höherem Maße als ohne Behandlung bzw. bei den entsprechenden Kontrolltieren, gleiches Anfangsgewicht und gleiche Nahrung vorausgesetzt.

Obduktion: Bedeutende Vermehrung des abdominalen und subkutanen Fettgewebes; Gewicht dieses Fettgewebes 680—1300! g, Mittelwert: 956 g, d. s. 72,22—100 %, Mittelwert: 86,90 %, der Gesamtzunahme und 16,19—30,00 %, Mittelwert: 26,31 %, des endgültigen Körpergewichtes.

Gewichtszunahme der sonstigen Gewebe: 0—500 g, Mittelwert: 144 g, d. s. 0—27,78 %, Mittelwert: 13,10 % der Gesamtzunahme.

Gewicht beider Nebennieren: 78—135 cg, Mittelwert: 96,4 cg; dieses entspricht einer Hypertrophie von 127,68 %, die auch hier vornehmlich auf die Verbreiterung der Rinde zurückzuführen ist (histologisches Bild ähnlich wie bei Versuchsreihe 2).

## 24. Mästungsversuche bei Kaninchen mit Ammoniumlactat.

*Siebente Versuchsreihe.* Gewichtsbestimmungen vor der Behandlung wie oben; 5 Monate Behandlung mit Ammoniumlactat ( $\text{NH}_4\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$ ) in allmählich aufsteigenden Dosen von 0,4—1 ccm jeden zweiten Tag in 100—150 ccm Trinkwasser; sonst gleiche Versuchsbedingungen.

Gang der Behandlung. *Erster Monat:* 1 Woche 0,4 ccm, 3 Wochen 0,5 ccm Ammonium lacticum-Lösung in 100 ccm Trinkwasser. *Zweiter Monat:* 1 Woche ohne Behandlung, 3 Wochen 0,6 ccm in 120 Wasser. *Dritter Monat:* 1 Woche ohne Behandlung, 3 Wochen 0,8 ccm in 130 Wasser. *Vierter Monat:* 1 Woche ohne Behandlung, 3 Wochen 1 ccm in 150 Wasser. *Fünfter Monat:* 1 Woche ohne Behandlung, 2 Wochen 0,5 in 100 ccm Wasser; Abbruch der Behandlung. Jedes Tier hatte demnach insgesamt 33,7 ccm Ammonium lacticum auf 50 Dosen verteilt in 5 Monaten erhalten.

Das Körpergewicht der Versuchstiere betrug 5 Monate von der Behandlung 2300—2800 g, Mittelwert: 2620 g; während der 5





Abb. 23. Die hypertrophischen Nebennieren der mit verschiedenen Verbindungen 6 Monate hindurch behandelten Kaninchen:

1. Reihe: Behandlung mit Ammoniumsulfat (88, 96, 111 cg).
2. Reihe Behandlung mit Ammoniumcarbonat (80, 100, 110 cg).
3. " " Natriumammoniumphosphat (85, 87, 98 cg).
4. " " Ammoniumacetat (78, 101, 135 cg).
5. " " Ammoniumlactat (80, 87, 92 cg).
6. " " Calciumchlorid (76, 80, 102 cg).
7. unbehandelt (Kontrolle) (30, 30, 42 cg).



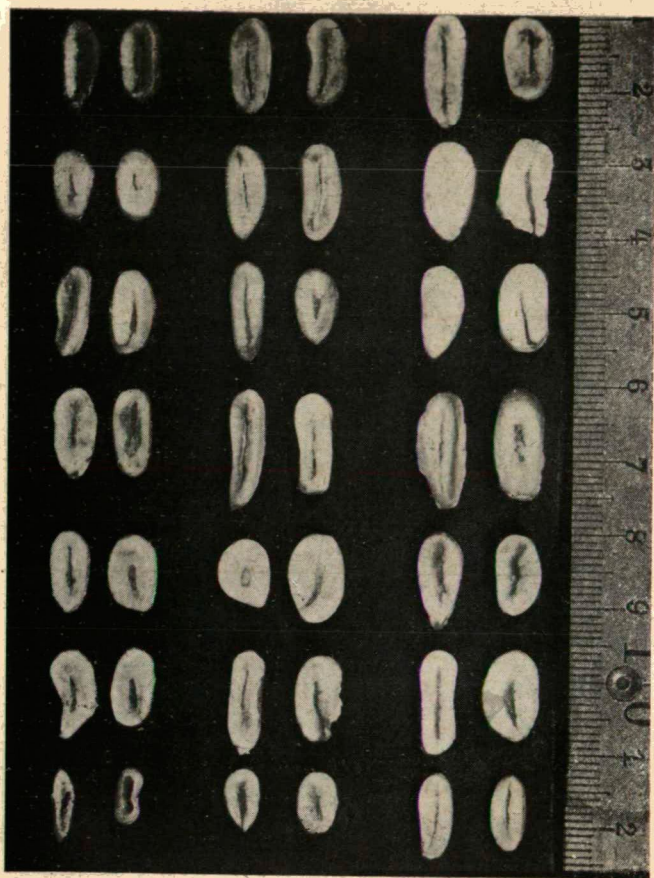


Abb. 24. Querschnitt der auf Abb. 23 aufgezeigten hypertrophischen- und Kontrollnebennieren.

Monate vor der Behandlung war das Körpergewicht auf 2600—3200 g, Mittelwert: 2940 g, gestiegen, d. i. eine Gewichtszunahme je Tier von 300—400 g, Mittelwert 320 g, d. s. im Durchschnitt 12,21 % des Anfangsgewichtes. Die Gewichtszunahme der Kontrolltiere gleichen Anfangsgewichtes der Gewichtsgruppe II der zweiten Versuchsreihe betrug in 5 Monaten durchschnittlich 326 g, d. s. 11,5 % des Anfangsgewichtes. Die Gewichtszunahme der Versuchstiere der siebenten Versuchsreihe vor der Behandlung stimmt demnach mit der Gewichtszunahme der entsprechenden Kontrolltiere nahezu überein.

Infolge der 5 Monate dauernden Ammoniumlactatbehandlung (Tab. 21.) stieg das Körpergewicht der Tiere von 2600—3200 g auf 3350—4700 g, Mittelwert: von 2940 auf 3840 g. Das Gewicht je eines solchen Tieres hatte demnach in 5 Monaten 600—1600 g, Mittelwert: 900 g zugenommen, d. s. 20—51,61 %, Mittelwert: 30,44 % des Anfangsgewichtes.

Die Ammoniumlactat-Tiere haben demnach während der Behandlung durchschnittlich um 580 g mehr zugenommen als vor der Behandlung bei sonst gleichen Bedingungen und um 574 g mehr als die Kontrolltiere gleichen Anfangsgewichtes. Dieses bedeutet auf das ursprüngliche Gewicht bezogen, um 18,94 % mehr als bei den Kontrolltieren und um 18,23 % mehr als bei den Versuchstieren in den 5 Monaten vor der Behandlung. Im Sinne der statistischen Berechnungen sind diese Werte wahrscheinlich signifikant ( $k=4,26$ ).

Die Gewichtszunahme der Ammoniumlactat-Tiere ist demnach bedeutend größer als die Gewichtszunahme derselben Tiere ohne Behandlung, bzw. der entsprechenden Kontrolltiere.

Obduktion: Ursache der Gewichtszunahme vornehmlich durch die wesentliche Vermehrung des Fettgewebes, in erster Linie des perirenal, mesenterialen und subkutanen Fettgewebes. Gewicht des subkutanen und abdominalen Fettgewebes 400—800 g, Mittelwert: 600 g, d. s. 50,00—77,77 %, Mittelwert: 61,85 % der Gesamtzunahme und 11,94—17,94 %, Mittelwert: 15,34 % des endgültigen Körpergewichtes.

Das Gewicht der sonstigen Gewebearten nahm infolge der Behandlung 200—800 g, im Mittel 370 g zu, d. s. 22,23—50,00 %, Mittelwert: 38,15 % der Gesamtzunahme.

Das Gewicht beider Nebennieren der Ammoniumlactat-Tiere betrug 79—92 cg, Mittelwert: 85,2 cg; dieses bedeutet eine Vergrößerung der Nebennieren um 101,22 % (Mittelwert). Die Vergrößerung ist auch hier vornehmlich auf die Verbreiterung der Rinde zurückzuführen. Das histologische Bild derselben ist jenem der behandelten Tiere der zweiten Versuchsreihe ähnlich.

## 25. Mästungsversuche bei Kaninchen mit Calciumchlorid.

*Achte Versuchsreihe.* Gewichtsbestimmungen der 5 Kaninchen vor der Behandlung 5 Monate hindurch, anschließend 5 Monate Calciumchlorid —  $\text{CaCl}_2$  — in allmählich aufsteigenden Dosen von 0,3 bis 0,7 g jeden zweiten Tag in 100—150 ccm Trinkwasser usw.

Im übrigen die gleichen Versuchsbedingungen wie bei den oben beschriebenen Versuchen.

Gang der Behandlung. *Erster Monat*: 4 Wochen 0,3 g in 100 ccm Wasser. *Zweiter Monat*: 1 Woche ohne Behandlung, 3 Wochen 0,4 g in 120 ccm Wasser. *Dritter Monat*: 1 Woche ohne Behandlung, 1 Woche 0,5 g in 120 ccm und 2 Wochen 0,6 g in 130 ccm Wasser. *Vierter Monat*: 1 Woche ohne Behandlung, 3 Wochen 0,7 g in 150 ccm Wasser. *Fünfter Monat*: 1 Woche ohne Behandlung, 2 Wochen jeden zweiten Tag 0,5 g  $\text{CaCl}_2$  in 120 ccm Trinkwasser. Nachher Abbruch der Behandlung. Jedes Kaninchen hatte daher in 5 Monaten insgesamt 24,4 g  $\text{CaCl}_2$ , auf 51 Dosen verteilt, erhalten.

Körpergewicht der Versuchstiere: 5 Monate vor der Behandlung 2200—3100 g, Mittelwert: 2700 g, in 5 Monaten bei normaler Kost, ohne Behandlung, Anstieg auf 2500—3500 g, Mittelwert: 3020 g. Gewichtszunahme je Kaninchen 300—440 g, Mittelwert: 320 g, d. s. 11,85 % der ursprünglichen Gewichtes. Die Kontrolltiere der Gewichtsgruppe II der zweiten Versuchsreihe hatten in 5 Monaten je Tier durchschnittlich 326 g zugenommen, d. s. 11,50 % des Anfangsgewichtes, also nahezu dieselben Werte wie bei den Versuchstieren der 8. Versuchsreihe ohne Behandlung.

Infolge der Calciumchloridbehandlung stieg das Körpergewicht der Versuchstiere in 5 Monaten von 2500—3500 g auf 3700—5050 g, Mittelwerte: von 3020 g auf 4240 g. Das Gewicht der behandelten Tiere hatte demnach 1000—1550 g, im Durchschnitt 1220 g zugenommen, d. s. 33,33—48,00 %, im Durchschnitt 40,53 % des Anfangsgewichtes. Tab. 21.

Durch die Behandlung stieg das Körpergewicht der Tiere um 900 g höher an als dasjenige in derselben Zeit ohne Behandlung, bzw. um 894 g mehr als das der entsprechenden Kontrolltiere gleichen Anfangsgewichtes. Das bedeutet ein Plus an Gewichtszunahme um 28,68 % im Vergleich zu der Zunahme ohne Behandlung bzw. um 29,03 % im Vergleich zu den Kontrollen. Im Sinne der Wahrscheinlichkeitsrechnung ist dieser Mehrwert entschieden signifikant ( $k = 9,12$ ).

Die Gewichtszunahme der  $\text{CaCl}_2$ -Tiere ist demnach entschieden größer als die Gewichtszunahme derselben Tiere ohne Behandlung bei sonst gleichen Versuchsbedingungen bzw. als jene der Kontrolltiere. Die Obduktion ergibt als Ursache der Zunahme — ebenso wie bei den früheren Versuchen — die mächtige Vermehrung des Fettgewebes. Gewicht des subkutanen und abdominalen Fettgewebes 500—950 g, Mittelwert: 660 g, d. s. 41,66—61,29 %, im Durchschnitt 54,10 % der Gesamtzunahme und 13,51—18,08 % im Durchschnitt 15,56 % des endgültigen Körpergewichtes.

Gewichtszunahme der sonstigen Gewebearten infolge der Behandlung: 450—700, Mittelwert: 560 g, d. s. 38,71—58,34 %, Mittelwert: 45,90 % der Gesamtzunahme.

Gewicht beider Nebennieren der Calciumchlorid-Tiere: 70—102 cg, Mittelwert: 83,80 cg, dieses entspricht im Vergleich zu den Kontrolltieren (Mittelwert 42,34 cg) einer Hypertrophie von 97,92 %. Die Hypertrophie wird auch hier durch die Verbreiterung der Rinde verursacht. Das histologische Bild der Nebennieren sieht dem der zweiten Versuchsreihe ähnlich.

## 26. Mästungsversuche mit anderen chemischen Verbindungen.

Eine ähnliche Verstärkung der Gewichtszunahme (bzw. des Fettansatzes) wie bei den bisher beschriebenen Versuchen konnten wir auch durch die Verwendung anderer Mittel erzielen. Wir gaben auf die bei der dritten Versuchsreihe beschriebene Art je 5 Kaninchen 5 Monate hindurch in 100—150 ccm Trinkwasser gelöst jeden zweiten Tag bei der Morgenfütterung in allmählich ansteigenden Mengen folgende chemische Stoffe: 0,5—1,0 ccm 25 % Salzsäure 0,2—0,5 ccm konz. *Milchsäure*, 0,2—0,5 ccm konz. *Essigsäure*, 0,3—0,7 g *Natriumdihydrophosphat* oder 0,3—0,7 g *Ammoniumhydrophosphat*. Die Ernährung der Tiere war dieselbe wie bei den früheren Versuchen. Von den genannten Verbindungen ist bekannt, daß sie den Chemismus des Organismus — wie die früher erwähnten Stoffe — in saurer Richtung verschieben. Die Fähigkeit der Salzsäure und Essigsäure die Hypertrophie der Nebenniere hervorzurufen, wurde schon von anderer Seite beschrieben; ihre Eigenschaft, den Fettansatz zu erhöhen, fand aber u. W. bisher keine Erwähnung. Die Fähigkeit der Milchsäure, des Natriumdihydrophosphats und Ammoniumhydrophosphats sowie der übrigen, in den obigen Versuchen erwähnten Verbindungen die Nebennierenhypertrophie und den erhöhten Fettansatz zu bewirken, waren bisher noch nicht bekannt.

Da die durch uns verwendeten (insgesamt 13) organischen und anorganischen Ammoniakverbindungen, sowie andere organische und anorganische Säuren und Salze, durchwegs Azidose verursachen und ausnahmslos Nebennierenhypertrophie und Rindenhyperfunktion bewirken, darf man — in Übereinstimmung mit den Ergebnissen des Schrifttums — annehmen, das die gemeinsame Ursache der Nebennierenhypertrophie, wie wir schon früher erwähnt hatten, in der Verschiebung des Chemismus nach der sauren Seite (Azidose), bzw. in der mit dieser parallel einhergehenden Lipämie und Hypercholesterinämie zu suchen sei.

\* \* \*

Bringt man unsere bisherigen Versuchsergebnisse mit den Angaben des Schrifttums über die Funktion der NNR in Einklang, so gelangt man zu dem Schluß, daß die im Laufe unserer Versuche bei Kaninchen nachgewiesene Steigerung des Fettansatzes auf die gesteigerte Funktion der NNR zurückzuführen ist. Unsere Tierversuche beweisen ferner, daß sich der Fettstoffwechsel durch entsprechende chemische Einwirkungen — infolge der NNR-Hyperfunktion — in einer Richtung beeinflussen läßt, die geeignet ist, die Fettspeicherung, bzw. die Bildung von Fettgewebe im Organismus, in hohem Grade zu steigern. Unsere Feststellungen haben daher neben theoretischer auch große praktische Bedeutung. Sie zeigen, daß es mit Hilfe unsers Verfahrens gelingen muß, die Steigerung der Fettgewebbildung auch bei anderen (Haus-) Tieren zu erreichen, bzw. die Mästungsdauer zu verkürzen. Demnach besteht die Aussicht unsere Ergebnisse auch im Wirtschaftsleben zu verwerten. Über die Ergebnisse der Mästungsversuche bei den zur Fettproduktion verwendeten Tieren wird weiter unten berichtet.

## II.

**Mästungsversuche an Gänsen.****27. Die Bedingungen der Mästung.**

Unsere Versuche an Kaninchen bewiesen in überzeugender Weise, daß man durch die künstliche Steigerung der NNR-Funktion eine wesentlich stärkere Gewichtszunahme der Versuchstiere erreichen kann, als bei den in gleicher Weise ernährten, unbehandelten Kontrolltieren gleichen Anfangsgewichtes, deren NNR normal funktioniert. Durch diese Ergebnisse sahen wir uns veranlaßt, die Frage der Mästung den praktischen Gesichtspunkten entsprechend auch an anderen Tieren zu erforschen, die im alltäglichen Leben zum Fettansatz und wegen Verwendbarkeit des Fettes kommen hauptsächlich Gänse, Enten und Schweine in Betracht. Hier sollen die Versuche an Gänsen besprochen werden.

Bekanntlich hielt man bei der Mästung der Tiere bisher an dem Grundsatz gesteigerter Nahrungszufuhr bei möglichst eingeschränkter Bewegung fest. Durch die gesteigerte Nahrungszufuhr wird dem Organismus der zur Fettbildung nötige Grundstoff in einer Menge zugeführt, die den Bedarf übertrifft, wodurch die Bedingungen zum Fettansatz gegeben sind; durch die Einschränkung der Bewegung wird die Verbrennung innerhalb des Organismus auf ein Mindestmaß reduziert. Bei Gänsen erreicht man die gesteigerte Nahrungszufuhr durch das Stopfen, wobei man allmählich immer mehr Nahrung in den Schlund der Tiere mit der Hand oder mit der Stopfmaschine zu stopfen vermag. Zwecks Einschränkung der Bewegung werden diese Gänse in einem entsprechend engem Raum, meist in einem besonderen Verschlag gehalten.

Neben diesen beiden Faktoren spielt auch noch die Bereitschaft zum Fettansatz eine wichtige Rolle, was abgesehen von individuellen Eigenschaften in hohem Maße von der Gattung der Tiere abhängt. Die in der Umgebung von Szeged am meisten verbreitete Gänseart („Parlag“), die auch wir zu unseren Versuchen verwendeten, weist nach BAKOSS ein Magergewicht von 4–6 kg auf. Unsere Versuchstiere wurden in Gruppen von je 10 geteilt und täglich zweimal mit Maiskörnern gestopft. Die Mästungsergebnisse von je 10 in der gewohnten Weise gefütterten, bzw. gestopften Gänsen wurden stets mit den Ergebnissen von 10 Geschwistertieren verglichen, die auf dieselbe Weise gefüttert, aber außerdem auch noch im Sinne der oben beschriebenen Versuchsbedingungen behandelt wurden. Durch die Behandlung wollten wir die Funktion der NNR steigern und damit die erhöhte Resorption der Nahrung aus dem Darm, sowie die erhöhte Ausnützung derselben erreichen. Auf diese Weise sollte bei gleicher Art und Menge der Ernährung eine stärkere Gewichtszunahme der Gänse erzielt werden.

Je nach der Art der Behandlung und der verwendeten chemischen Verbindung führten wir mehrere Versuchsreihen aus. In Anlehnung an die Erfahrungen bei unseren Kaninchenversuchen behan-

delten wir auch die Gänse zunächst mit Ammoniumhydroxyd, dann mit Ammoniumchlorid und schließlich verwendeten wir aus gewissen Gründen neben Ammoniumchlorid auch Cholesterin. Die behandelten und Kontrolltiere je einer Versuchsreihe entstammten stets derselben Brut, waren also Geschwister und erhielten stets dieselbe Art und Menge der Nahrung. Einzelheiten über die Mästungsversuche bei Gänsen:

## 28. Mästungsversuche bei Gänsen mit Ammoniumhydroxyd.

*Erste Versuchsreihe.* 20 Geschwistergänse werden zwecks Mästung gestopft. Zu Beginn der Beobachtung sind die Tiere 7 Monate alt. 10 Gänse erhalten außer der normalen Fütterung keine Behandlung (Kontrolltiere). Die anderen 10 Tiere werden zunächst 1 Woche ohne Behandlung gestopft und erhalten dann während der weiteren 4 Wochen jeden zweiten Tag in allmählich ansteigenden Mengen, je 50—70 ccm 0,5 %ige  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Lösung durch die Magensonde. Das Körpergewicht der Tiere wurde wöchentlich stets zur selben Zeit vor der Fütterung bei leerem Magen bestimmt und die Schwankungen des Körpergewichtes der behandelten, mit dem der unbehandelten Tiere verglichen. Die Ergebnisse der  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Behandlung sind aus den Tabellen 22. und 23. zu ersehen.

Zu Tab. 22.: Gewicht der Kontrolltiere vor dem Stopfen 3500 bis 4750 g, Mittelwert: 4010 g; Gemeinsames Magergewicht sämt-

Tabelle 22.

### Körpergewichtsveränderung unbehandelter (Kontroll-) Gänse der ersten Versuchsreihe.

Nr.	Gewicht vor dem Stopfen g	Gewicht während des Stopfens nach der					Gesamt- zunahme am Ende des Stopfens	
		1. Woche g	2. Woche g	3. Woche g	4. Woche g	5. Woche g	g	%
1.	3700	3930	4460	4780	5300	5800	2100	56.7
2.	4750	4860	5420	5870	6490	7200	2450	51.5
3.	3500	3650	3800	4200	4500	4800	1300	37.1
4.	3700	3850	4260	4650	4900	5300	1600	43.2
5.	4200	4400	4760	5050	5350	5800	1600	38.0
6.	4350	4660	5140	5650	6450	7000	2650	60.9
7.	4200	4400	5000	5600	6400	6900	2700	64.2
8.	4100	4550	5200	5600	5990	6280	2180	53.1
9.	3600	3700	4100	4400	4600	5200	1600	44.4
10.	4000	4450	4950	5200	5700	6300	2300	57.5
Gesamtgewicht	40,100	42,450	47,090	51,000	55,680	60,580	—	—
Gesamtzunahme	—	2350	4640	3910	4680	4900	—	—
Mittelgewicht	4010	4245	4709	5100	5568	6058	20,480	—
Mittelzunahme	—	235	464	391	468	490	2048	50.66

licher 10 Kontrolltiere insgesamt 40,10 kg. Dauer des Stopfens vom 7.11. bis 13.12. 1940 täglich zweimal (morgens und abends). Während dieser Zeit (5 Wochen) hatten die 10 Kontrollgänse insgesamt 200 kg Maiskörner verzehrt.

*Ende der 1. Woche:* Gewicht der Tiere 3650—4860 g, Mittelwert: 4245 g, d.i. eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 235 g in einer Woche. Das Gesamtgewicht der 10 Gänse war in einer Woche auf 42,45 kg gestiegen, d.i. eine Gesamtgewichtszunahme von 2350 g.

*Ende der 2. Woche:* Gewicht der Tiere 3800—5200 g, Mittelwert: 4709 g, also im Vergleich zu der vorigen Woche ein durchschnittlicher Anstieg von 464 g. Gesamtgewicht der 10 Gänse: 47,09 kg, d.i. eine Gesamtgewichtszunahme von 4640 g in der zweiten Woche.

*Ende der 3. Woche:* Gewicht der Tiere 4200—5870 g, Mittelwert: 5100 g; durchschnittliche Gewichtszunahme: 391 g. Gesamtgewicht der 10 Gänse: 51,00 kg, d.i. eine Gesamtgewichtszunahme von 3910 g während der 3. Woche.

Tabelle 23.

*Körpergewichtsveränderung der mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  behandelten Gänse.  
Erste Versuchsreihe.*

Nr.	Gewicht vor dem Stopfen	Gewicht während des Stopfens nach der					Gesamtzunahme am Ende des Stopfens und der Behandlung	
		1. Woche ohne Behandlung	2. Woche	3. Woche	4. Woche	5. Woche		
		mit Behandlung					g	%
	g	g	g	g	g	g	g	%
1.	3970	4270	4820	5500	6210	6880	2910	73.3
2.	4810	5000	5400	5960	6360	7880	3070	63.8
3.	3670	3900	4500	6050	6720	7050	3380	92.1
4.	3700	4020	4280	5300	5960	6500	2800	76.2
5.	3640	3740	4100	4820	5480	6050	2410	66.2
6.	3730	4120	4650	5480	6120	6700	2970	79.6
7.	3410	3420	3810	4350	4840	5660	2250	65.9
8.	4610	4880	5180	5840	6470	6850	2240	48.5
9.	4800	5360	6600	7650	8500	8930	4130	86.0
10.	3660	3780	4160	4820	5450	5980	2320	63.3
Gesamtgewicht	40,000	42,500	47,500	55,770	62,110	68,480	—	—
Gesamtzunahme	—	2500	5040	8270	6340	6370	—	—
Mittelgewicht	4000	4250	4750	5577	6211	6848	28,480	—
Mittelzunahme	—	250	504	827	634	637	2848	71.49

*Ende der 4. Woche:* Gewicht der Tiere 4500—6400 g, Mittelwert: 5568 g; durchschnittliche Zunahme 391 g. Gesamtgewicht der 10 Gänse 55,68 kg, Gesamtzunahme in der 4. Woche 4680 g.

*Ende der 5. Woche:* Körpergewicht 4800—7200 g, Mittelwert: 6050 g, durchschnittliche Zunahme während dieser Woche 490 g. Gesamtgewicht der 10 Kontrollgänse 60,58 kg, Gesamtgewicht während dieser Woche 4900 g. Nach den 5 Wochen dauernden



Mästung ist demnach das Gesamtgewicht der 10 Kontrolltiere von 40,10 kg auf 60,58 kg gestiegen, die Tiere nahmen daher in dieser Zeit zusammen 20,48 kg zu; auf eine Gans entfallen demnach 1600—2700 g, Mittelwert: 2048 g Zunahme.

Zu Tabelle 23.: 10 mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  behandelte Gänse. Magergewicht vor dem Stopfen, bzw. vor der Behandlung: 3410—4810 g, Mittelwert: 4000 g; Gesamtgewicht der 10 Versuchstiere 40,00 kg, also fast ebensoviel wie das Anfangsgewicht der Kontrolltiere. Die mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  behandelten Gänse wurden zu selben Zeit gestopft wie die Kontrollen und ebenfalls 5 Wochen hindurch gefüttert; sie verbrauchten dabei 200 kg frische Maiskörner. Die Behandlung begann erst in der zweiten Woche.

*Ende der 1. Woche:* (Ohne Behandlung) Körpergewicht 3430—5360 g, Mittelwert: 4250 g, durchschnittliche Gewichtszunahme während der ersten Woche 250 g (nahezu dasselbe wie bei den Kontrollen). Gesamtgewicht der 10 Gänse 42,50 kg, Gesamtzunahme 2500 g.

Von der zweiten Woche angefangen erhielt jede Gans jeden zweiten Tag unmittelbar der Abendfütterung je 50—70 ccm 0,5 %  $\text{NH}_4\text{OH}$  durch die Magensonde.

*Ende der 2. Woche* (1. Woche der Behandlung): Gewicht 3810—6600 g, Mittelwert 4750 g, durchschnittliche Zunahme 504. Gesamtgewicht der 10 Versuchstiere 47,50 kg, Gesamtzunahme: 5040 g. Nach einer Woche  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Behandlung ist im Vergleich zu den Kontrollen ein Mehr an Gewichtszunahme von 410 g zu verzeichnen.

*Ende der 3. Woche* (2. Woche der Behandlung): Gewicht 4350—7650 g, Mittelwert: 5577 g, d. i. 827 g je Tier in einer Woche. Gesamtgewicht der 10 Versuchstiere 55,77 kg, Gesamtzunahme 8270 g, d. h. um 4360 g mehr als bei den Kontrollen in derselben Woche. In dieser Woche wurde die stärkste Gewichtszunahme erreicht.

*Ende der 4. Woche* (3. Woche der Behandlung): Gewicht der Tiere: 4840—8500 g, Mittelwert: 6211 g, d. s. durchschnittlich 634 g je Gans in dieser Woche. Gesamtgewicht der 10 Versuchstiere 62,11 kg, Gesamtzunahme in dieser Woche 6340 g, d. i. um 1660 g mehr als bei der Kontrollen.

*Ende der 5. Woche* (4. Woche der Behandlung): Gewicht der Tiere: 5660—8930 g, Mittelwert: 6848 g, durchschnittliche Zunahme 637 g. Gesamtgewicht der 10 Versuchstiere 68,48 kg, Gesamtzunahme in dieser Woche 6370 g, d. i. um 1470 g mehr als bei den Kontrollen.

Das Körpergewicht der 5 Wochen hindurch gestopften und 4 Wochen mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  behandelten 10 Gänse ist demnach von 40,00 kg auf 68,48 kg Gesamtgewicht gestiegen; das bedeutet demnach eine Zunahme sämtlicher Gänse von 28,48 kg. Auf eine Gans entfällt hier eine Gewichtszunahme von 2250—4130 g, Mittelwert: 2848 g.

Der Vergleich der beiden Tabellen (22. und 23.) zeigt, daß am Ende der ersten Woche (ohne Behandlung) beide Gruppen (Kontrollen und Versuchstiere) in derselben Weise zugenommen haben. Am Ende der 2. Woche, also nach einer Woche Behandlung der Versuchstiere, zeigen die letzteren ein Mehr an Gewichtszunahme



um 410 g im Vergleich zu den Kontrollen. Am Ende der 3. Woche (2. Behandlungswoche) beträgt dieses Mehr 4360 g, am Ende der 4. Woche 1660 g und am Ende der 5. Woche 1470 g im Vergleich zu der Zunahme der Kontrolltiere. Während also die Kontrolltiere nach 5 Wochen dauernder Mästung insgesamt 20,48 kg zugenommen hatten, nahmen die 10 ebenso lang und auf dieselbe Weise gemästeten Versuchstiere nach 4 Wochen dauernder  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Behandlung 28,48 kg zu, also um 8 kg mehr. Das bedeutet, daß man durch die Behandlung mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  in derselben Zeit ein Mehr an Gewichtszunahme von 640—1430 g, Mittelwert 800 g, je Gans erreichen kann. Nach der statischen Berechnung ist dieses Mehr wahrscheinlich signifikant, da die wahrscheinliche Differenz  $k = 3,50$  beträgt.

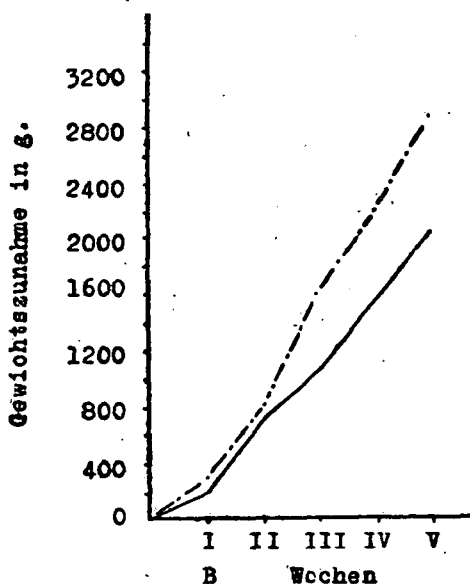


Abb. 25. Behandlung mit Ammoniumhydroxyd: 10 behandelte und 10 unbehandelte Geschwistergänse. Gang der Gewichtszunahme während der 5 Wochen dauernden Mästung (Mittelwert). B = Beginn der Behandlung.

Im Verhältnis zum Ausgangsgewicht ist das Körpergewicht der Kontrolltiere um 38,0—64,2 % Mittelwert: 50,66 %, jenes der mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  behandelten Gänse um 48,5—92,1 %, Mittelwert: 71,49 % gestiegen, d. h. daß die behandelten Tiere um mehr als 21 % ihres Anfangsgewichtes stärker zunahmen als die Kontrollen. Vergleicht man die Gesamtzunahme der Kontrolltiere mit jener der behandelten Tiere, dann zeigt sich, daß die 8 kg Zunahme der Versuchstiere 40 % der Gewichtszunahme der Kontrollen entsprechen. Die behandelten Gänse haben demnach um 40 % mehr zugenommen als die Kontrollen.

Praktisch drückt man das Ergebnis der Mästung mit der Verhältniszahl aus, die anzeigt, wie viel % der verbrauchten Nahrung durch die Tiere zur Gewichtszunahme verwendet worden ist, d. h. wie viel % des verbrauchten Futters der erzielten Gewichtszunahme

entspricht. Dieser Wert hängt natürlich in hohem Maße auch von der Qualität des Futters ab. Bekanntlich war der Mais des Jahres 1940 — den wir zu diesen Versuchen verwendeten — wegen des außergewöhnlich feuchten Wetters wesentlich minderer Qualität und enthielt bedeutend weniger Nährwert als in anderen, normalen Jahren. Bei der Beurteilung der Ergebnisse ist daher dieser Umstand besonders zu beachten. Wie schon erwähnt, führten wir diese Versuche in der Zeit vom 7. November bis 13. Dezember 1940 aus, wobei wir den frischen Mais dieses Jahres verwendeten; je 10 Gänse verbrauchten je 200 kg des Futters. Nach den ausgeführten Berechnungen betrug die Gewichtszunahme der Kontrolltiere 10,24 % des Gewichtes der verfütterten Maiskörner, die Zunahme der mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  behandelten Gänse 14,24 %, also um 4 % mehr.

Das Gesamtgewicht der 10 Kontrolltiere betrug am Ende der 5. Woche 60,58 kg, jenes der mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  behandelten Gänse am Ende der 4. Woche 62,11 kg, also um 1,53 kg mehr als das Gesamtgewicht der Kontrolltiere am Ende der 5. Woche. Die mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  behandelten Gänse erreichten demnach 8–10 Tage früher die gleiche Gewichtszunahme, sie hatten demnach um so viel schneller zugenommen als die unbehandelten Tiere.

Die Ergebnisse zeigen, daß man durch die Behandlung mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  entweder die Dauer der Mästung zumindest um eine Woche verkürzen, oder, während der normalen Mästungsdauer bei Verbrauch derselben Futtermenge eine stärkere Gewichtszunahme erreichen kann als in der gleichen Zeit bei den unbehandelten Kontrolltieren. Im ersteren Fall handelt es sich um eine wesentliche Futterersparnis, im letzteren ist eine nennenswerte Gewichtszunahme zu erzielen, die eine Erhöhung der Fettproduktion bedeutet. Diese Möglichkeit spielt in wirtschaftlicher Beziehung, insbesondere in Zeiten der Lebensmittelknappheit, eine wichtige Rolle, da man imstande ist, bei Verbrauch derselben Futtermenge mehr Menschen mit Fett zu versorgen.

Unsere Versuche zeigen, daß durch die Behandlung mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  nicht nur bei Kaninchen, sondern auch bei Mastgänsen eine Steigerung des Körpergewichtes zu erzielen ist. Es erscheint daher wünschenswert, die Ammoniakbehandlung auch im Wirtschaftsleben anzuwenden.

Die praktische Verwendung der  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Behandlung zum Zwecke der Mästung stößt jedoch auf mehrere Schwierigkeiten. Wegen des unangenehmen, stechenden Geruchs wird es von den Tieren nicht genommen und muß durch die Sonde eingeführt werden, was in der Landwirtschaft nicht durchführbar ist. Wir verwendeten daher zu den weiteren Versuchen eine Ammoniakverbindung, deren Wirkung — nach unseren früheren Versuchen — jener des  $\text{NH}_4\text{OH}$  vollkommen entspricht, sich dabei aber in einer Form verabreichen läßt, die leicht durchzuführen ist.

## 29. Mästungsversuche bei Gänsen mit Ammoniumchlorid.

Unsere mit verschiedenen chemischen Stoffen ausgeführten Versuche ergaben, daß Ammoniumchlorid über alle jenen Eigenschaften verfügt, die zur Erhöhung der NNR-Funktion notwendig sind; daher erscheint es auch zur Mästung geeignet.

Unsere an Gänsen mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ausgeführten Versuche weichen in gewisser Beziehung von den bisherigen ab. Der Unterschied erstreckt sich auf die Art der Dosierung und auf die Zeitdauer der Behandlung.

$\text{NH}_4\text{Cl}$  wurde den Gänsen nicht in einer wässerigen Lösung, sondern in der Form von Pillen verabreicht. Bei der Wahl der Pillenmasse war darauf zu achten, daß die Pillen im Magen nicht sofort, sondern allmählich, aber dabei in der nur möglich kürzesten Zeit zerfallen; einerseits mußte die Berührung einer stärkeren Konzentration des Mittels mit der Magenwand vermieden werden, andererseits erschien es wünschenswert, daß sich der zur Resorption geeignete Zustand sobald wie möglich einstelle. Wir mußten uns ferner noch zwei wichtige Faktoren vor Augen halten u. zw. den niedrigen Preis und die leichte Beschaffbarkeit des Mittels, um dadurch die allgemeine Verwendbarkeit zu erleichtern. Nach zahlreichen Versuchen erwies sich Panis spissus als die geeignetste Pillenmasse und wurde daher bei unseren Versuchen stets zur Herstellung der Pillen verwendet. (Es gibt natürlich auch noch andere geeignete Vehikula).

Eine Änderung der Zeitdauer und Intensität der Behandlung erschien notwendig, da die Mästungszeit der Gänse durchschnittlich 4—5 Wochen beansprucht — nicht so wie bei unseren Kaninchenversuchen, wo uns eine beliebig lange Zeit zur Verfügung stand — und wir bestrebt sein mußten, innerhalb dieser Zeitdauer das möglichst beste Ergebnis zu erzielen.

Bei der Beschreibung der früher ausgeführten Versuche wurde erwähnt, daß die mästende Wirkung der Ammoniakbehandlung in erster Linie der gesteigerten NNR-Funktion zuzuschreiben ist. Bei den Kaninchen mit hypertrophischer Nebenniere ist schon nach einer Woche Ammoniakbehandlung der Na-Gehalt des Blutserums stets erhöht, der K-Gehalt stets erniedrigt. Dieses weist darauf hin, daß die NNR-Funktion schon nach einer Woche Ammoniakbehandlung erhöht ist. Wir dachten daher die Zeitdauer der Mästung verkürzen bzw. die Gewichtszunahme erhöhen zu können, wenn wir die  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Behandlung eine Woche vor Beginn des Stopfens beginnen, also der Mästung eine Vorbehandlung von einer Woche vorausgehen lassen. In diesem Fall ist schon zu Beginn des Stopfens mit einer NNR-Hyperfunktion zu rechnen; dadurch wird die gründlichere Ausnützung der Nahrung schon zu Beginn der Mästung ermöglicht, also nicht so wie in den früher erwähnten Fällen, wo mit der Behandlung zugleich mit Beginn der Mästung oder erst später begonnen wurde. Die Richtigkeit unserer Annahme erschien auch durch den Umstand bestätigt, daß bei den mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  behandelten Gänsen schon eine Woche nach Beginn der Behandlung eine mäßige Ge-

wichtszunahme im Vergleich zu den Kontrollen zu verzeichnen war. Bei den Mästungsversuchen mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  wurden also die Tiere stets eine Woche vorbehandelt.

Oben wurde eingehend erörtert, daß die NNR-Hypertrophie, bzw. die gesteigerte NNR-Funktion durch die Verschiebung des Chemismus nach der sauren Seite verursacht werde. Die Dosis des  $\text{NH}_4\text{Cl}$  mußte daher so gewählt werden, um dadurch den gewünschten Grad der Azidose zu erreichen, ohne jedoch eine Schädigung zu bewirken. MARKET gab gesunden Menschen 5—8 Tage hindurch 0,1—0,2 g/kg  $\text{NH}_4\text{Cl}$  und beobachtete die Senkung der Alkalireserve des Blutserums um 20—30 %, sowie die Steigerung der Harnsäure- und Chloridausscheidung. Unsere diesbezüglichen Untersuchungen ergaben, daß man zur Erreichung der gewünschten Wirkung, 4—6 kg schweren Gänsen während der Vorbehandlung 5—6 Tage hindurch täglich, während der späteren Behandlung (zur Zeit der Stopfens) jeden bis jeden zweiten Tag 0,8—1,0 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ohne jede schädliche Nebenwirkung geben kann.

Zu den Versuchen ließen wir Pillen anfertigen, deren jede aus 1,0 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$  purissimum und 1,0 g Panis spissus bestand. Im frischen Zustand hatten die Pillen demnach ein Gewicht von 2 g und einen Durchmesser von 10—12 mm, der in einer Woche durch Eintrocknen auf 8—10 mm sank. Kleinere Pillen sind zur Fütterung der Gänse ungeeignet, da sie leicht in den Kehlkopf bzw. in die Luftröhre der Tiere gelangen können und Erstickungsgefahr bedeuten; bei den Pillen der beschriebenen Größe besteht keinerlei derartige Gefahr. Bei den Versuchen wurden die Pillen während der Fütterung wie die Maiskörner in die Speiseröhre gestopft und nachher die Fütterung fortgesetzt. Es folgen Einzelheiten über die Versuche mit den  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Pillen:

**Zweite Versuchsreihe:** 20 Geschwistergänse werden zur Mästung eingestellt; Alter der Tiere zu Beginn des Versuches (16.8.41) 5,5 Monate. Einteilung in zwei Gruppen, mit jeweils nahezu gleichem Gesamtgewicht. Die eine Gruppe (10 Kontrolltiere) wird zunächst eine Woche lang mit Mais des Vorjahres gefüttert, anschließend mit in Wasser getränktem Mais des Vorjahres gestopft. Die Tiere der anderen Gruppe erhielten neben der vollkommen gleichen Ernährung, sowohl in der ersten Woche wie auch während der 4 Wochen Stopfzeit, jeden zweiten Tag je eine Pille  $\text{NH}_4\text{Cl}$  während der Abendfütterung. Das Körpergewicht beider Gruppen wurde vor dem Versuch, nach der Vorbehandlung und während des Stopfens bzw. Behandlung wöchentlich einmal stets zur selben Tageszeit geprüft. Aus den Tabellen 24. und 25. sind die Schwankungen des Gewichtes zu sehen.

Zu Tab. 24., Kontrolltiere der 2. Versuchsreihe: Körpergewicht zu Beginn des Versuches (eine Woche vor Beginn des Stopfens) 3700—4800 g, Mittelwert: 4310 g, Gesamtgewicht der 10 Tiere 43,10 kg. Während der 1. Woche bleiben die Tiere in einem abgeschlossenen Raum und werden mit Maiskörnern gefüttert. Gewicht am Ende der 1. Woche: 4000—5000 g, Mittelwert: 4529 g, Gesamtgewicht der 10 Gänse: 45,29 kg, Gesamtzunahme in dieser Woche 2190 g, durchschnittliche Zunahme 219 g (je Tier).

*Ende der 2. Woche* (nach 1 Woche Stopfen) Körpergewicht: 4200—5500 g, Mittelwert: 4888 g, Gesamtgewicht der 10 Tiere 48,88 kg, Gesamtzunahme in dieser Woche 3590 g, durchschnittliche Zunahme 359 g.

*Ende der 3. Woche:* Körpergewicht 4730—6680 g, Mittelwert: 5545 g; Gesamtgewicht der 10 Gänse 55,45 kg, Gesamtzunahme in dieser Woche 6570 g, durchschnittliche Zunahme 657 g.

*Ende der 4. Woche:* Körpergewicht: 4950—7050 g, Mittelwert: 5852 g, Gesamtgewicht der 10 Gänse: 58,52 kg, Gesamtzunahme in dieser Woche: 3070 g, durchschnittlich 307 g je Tier.

*Ende der 5. Woche* (Nach 4 Wochen Stopfen): Körpergewicht der Kontrolltiere: 5600—7800 g, Mittelwert: 6480 g, Gesamtgewicht der 10 Gänse: 64,80 kg, Gesamtzunahme 6280 g, durchschnittlich 628 g je Tier.

Tabelle 24.

*Körpergewichtsveränderung unbehandelter (Kontroll-) Gänse der zweiten Versuchsreihe.*

Nr.	Körpergewicht (ohne Stopfen)		Gewicht während des Stopfens nach der				Gesamt- zunahme am Ende des Stopfens	
	vor der	nach der	1. Woche	2. Woche	3. Woche	4. Woche		
	Vorbehandlung		mit Behandlung					
	g	g	g	g	g	g	g	%
1.	4750	5000	5500	6200	6080	6670	1920	40.4
2.	3700	4000	4200	4730	4950	5600	1900	51.3
3.	4000	4200	4500	5280	5500	6040	2040	51.0
4.	4700	4900	5500	5900	6600	7010	2310	49.1
5.	4600	4840	5250	5650	6340	7010	2410	52.3
6.	4300	4570	5030	5510	5710	6250	1950	45.3
7.	4050	4330	4600	5250	5510	6120	2070	51.1
8.	4200	4300	4510	5250	5510	6300	2100	50.0
9.	4800	4900	5280	6680	7050	7800	3000	62.5
10.	4000	4250	4510	5000	5270	6000	2000	50.0
Gesamtgewicht	43,100	45,290	48,880	55,450	58,520	64,800	—	—
Mittelgewicht	4310	4529	4888	5545	5852	6480	—	—
Gesamtzunahme	—	2190	3590	6570	3070	6280	21,700	—
Mittelzunahme	—	219	359	657	307	628	2170	50.3

Nach einer Woche dauernder Fütterung und 4 Wochen dauernden Stopfens war bei den Kontrolltieren der zweiten Versuchsreihe eine Gewichtszunahme von 1920—3000 g, Mittelwert: 2170 g je Tier zu verzeichnen. Das Gesamtgewicht der 10 Kontrollgänse ist demnach in 5 Wochen von 43,10 kg auf 64,80 kg, also insgesamt um 21,70 kg gestiegen. Als Verhältniszahl ausgedrückt besagt dieses, daß das Körpergewicht der Kontrollgänse im Vergleich zum Ausgangsgewicht um 40,4—62,5 %, Mittelwert: 50,3 %, gestiegen ist.

Zu Tab. 25.: 10 Versuchstiere werden eine Woche hindurch normal gefüttert und erhalten zugleich jeden zweiten Tag je 1 Pille  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , dann werden sie 4 Wochen hindurch gestopft und erhalten weiter jeden zweiten Tag dieselben Pillen. Körpergewicht vor der

Vorbehandlung: 3700—4700 g, Mittelwert: 4235 g; Gesamtgewicht der 10 Gänse 42,35 kg, also nahezu dasselbe wie bei den Kontrolltieren.

*Ende der ersten Woche* (Vorbehandlung): Körpergewicht: 4100—5250 g, Mittelwert: 5139 g, Gesamtgewicht der 10 Gänse: 46,39 kg, Gesamtzunahme nach der Vorbehandlung 4040 g, durchschnittlich: 404 g je Tier.

*Ende der 3. Woche:* Körpergewicht: 4680—6320 g, Mittelwert: —5500 g, Mittelwert: 5139 g, Gesamtgewicht der 10 Gänse 51,39 kg, Gesamtzunahme in dieser Woche 5000 g, durchschnittlich 500 g je Tier.

*Ende der 3. Woche:* Körpergewicht: 4680—6320 g, Mittelwert: 5743 g, Gesamtgewicht 57,43 kg, Gesamtzunahme in dieser Woche 6040 g, durchschnittlich 604 g je Tier.

Tabelle 25.

*Körpergewichtsveränderung der mit  $NH_4Cl$  behandelten Gänse.  
Zweite Versuchsreihe.*

Nr.	Körpergewicht (ohne Stopfen)		Gewicht während des Stopfens nach der				Gesamt- zunahme am Ende des Stopfens	
	vor der	nach der	1. Woche	2. Woche	3. Woche	4. Woche		
	Vorbehandlung	g	g	mit Behandlung				g
	g	g	g	g	g	g	g	%
1.	4700	5250	5500	6000	6510	7210	2510	53.4
2.	4200	4500	5100	5780	6480	7370	3170	70.7
3.	3700	4100	4500	4680	4940	5850	2150	58.1
4.	4600	5000	5500	6230	6880	7650	3050	66.3
5.	4100	4500	4800	5380	6000	6950	2850	69.5
6.	4300	4590	5480	6320	6500	7200	2900	67.4
7.	4100	4500	5150	6140	6540	6950	2850	69.5
8.	4250	4560	4910	5750	6100	6600	2350	55.3
9.	4300	4820	5430	5920	6500	7220	2920	68.0
10.	4100	4570	5020	5930	6790	7380	3280	80.0
Gesamtgewicht	42,350	46,390	51,390	58,130	63,240	70,380	—	—
Mittelgewicht	4235	4639	5139	5813	6324	7038	—	—
Gesamtzunahme	—	4040	5000	6740	5110	7140	28,030	—
Mittelzunahme	—	404	500	674	511	714	2803	65.8

*Ende der 4. Woche:* Körpergewicht 4940—6880 g, Mittelwert: 6324 g, Gesamtgewicht der 10 Tiere 63,24 kg; Gesamtzunahme: 5810 g, durchschnittlich 581 g je Tier in dieser Woche.

*Ende der 5. Woche* (4. Woche des Stopfens): Körpergewicht: 5850—7650 g, Mittelwert: 7038 g, Gesamtgewicht der 10 Gänse 70,38 kg, Gesamtzunahme 7140 g, durchschnittliche Zunahme in dieser Woche 714 g je Tier.

Die eine Woche vorbehandelten und 4 Wochen gestopften und behandelten 10 Gänse nahmen demnach in 5 Wochen insgesamt 28,03 kg zu; auf eine Gans entfallen demnach 2150—3280, Mittelwert 2803 g. Das bedeutet 53,4—80,0 %, Mittelwert 65,8 % des Anfangsgewichtes.

Aus den Tabellen 24 und 25 geht hervor, daß die mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  behandelten Gänse schon während der Woche der Vorbehandlung um 1850 g mehr zugenommen hatten als die 10 Kontrolltiere. In den Wochen des Stopfens und gleichzeitiger Behandlung nahmen die 10 behandelten Tiere um 1510 g, 170 g, 2040 g und 860 g mehr zu als die ebenfalls gestopften Kontrolltiere in derselben Zeit. Die Kontrollen nahmen demnach nach 1 Woche normaler Fütterung und 4 Wochen Stopfen insgesamt 21,70 kg, die behandelten Gänse hingegen in derselben Zeit 28,03 kg zu. Die behandelten 5,5 Monate alten Gänse nahmen also insgesamt um 6,43 kg mehr zu als die Kontrolltiere; auf ein Tier entfallen demnach 643 g Mehrzunahme; nach der statistischen Berechnung ist dieser Wert entschieden signifikant ( $k = 5,06$ ).

Tabelle 26.

*Körpergewichtsveränderung unbehandelter (Kontroll-) Gänse der dritten Versuchsreihe.*

Nr.	Körpergewicht (ohne Stopfen)		Gewicht während des Stopfens nach der				Gesamt- zunahme am Ende des Stopfens	
	vor der	nach der	1. Woche	2. Woche	3. Woche	4. Woche	g	‰
	Vorbehandlung		mit Behandlung					
	g	g	g	g	g	g		
1.	4500	4600	5100	5770	6900	7800	3300	73.3
2.	4300	4500	5000	5560	6150	6800	2500	58.1
3.	4300	4500	4900	5500	6000	6600	2300	53.4
4.	4100	4300	4560	5460	5900	6500	2400	58.5
5.	3900	4100	4500	5200	5800	6200	2300	59.0
6.	3800	3960	4400	5080	5685	6200	2400	63.1
7.	3800	3980	4380	5000	5600	6000	2200	57.8
8.	3700	3870	4300	5000	5445	5900	2200	59.4
9.	3700	3830	4200	4700	5140	5700	2000	54.0
10.	3500	3600	4000	4500	5000	5500	2000	57.1
Gesamtgewicht	39,600	41,240	45,440	51,770	57,620	63,200	—	—
Mittelgewicht	3960	4124	4544	5177	5762	6320	—	—
Gesamtzunahme	—	1640	4200	6330	5850	5580	23,600	—
Mittelzunahme	—	164	420	633	585	580	2360	59.4

Die Gewichtszunahme entspricht bei den Kontrolltieren 40,4—62,5 %, Mittelwert 50,3 % des Anfangsgewichtes, bei den behandelten Gänsen hingegen 53,4—80,0 %, Mittelwert 65,8 % des Anfangsgewichtes, also um 15,5 % mehr als bei den Kontrolltieren. Geht man von der Gesamtzunahme der Kontrollen (= 21,70 kg) aus, dann bedeutet die Zunahme der behandelten (= 28,03 kg) Gänse ein Mehr von 20,3 %.

Während des Versuches hatten die Kontrolltiere insgesamt 175 kg, die behandelten 165 kg Maiskörner der vorjährigen Ernte verbraucht. Die Gewichtszunahme beträgt demnach im Verhältnis zur verbrauchten Nahrung bei den Kontrollen 12,4 %, bei den behandelten Tieren 17 %, also um 4,6 % mehr.

Die behandelten Gänse nahmen nach 3 Wochen Stopfen (4 Wochen Behandlung) fast ebenso viel zu (20,89 kg) wie die Kontrollen nach 4 Wochen Stopfen (21,70 kg); daraus folgt, daß sich die Mästungszeit durch die Behandlung mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  um nahezu eine Woche verkürzen läßt.

*Dritte Versuchsreihe:* 30 Geschwistergänse, Stopfen wie oben. Alter der Tiere zu Beginn des Versuches (am 3.9.41) 6 Monate. Einteilung der Gänse in 3 Gruppen zu je 10 Tieren; jede Gruppe weist nahezu dasselbe Gesamtgewicht auf. Die eine Gruppe wird eine Woche normal gefüttert und anschließend 4 Wochen hindurch gestopft aber nicht behandelt; diese sind die Kontrollen. Die Tiere der anderen beiden Gruppen werden 6 Tage normal gefüttert und erhalten täglich je eine Pille  $\text{NH}_4\text{Cl}$  als Vorbehandlung. Während des 4 Wochen dauernden Stopfens erhalten die Tiere der einen Gruppe jeden 2. Tag, jene der anderen jeden Tag je eine Pille während des Stopfens am Abend. Während des ganzen Versuches verbrauchten die Tiere jeder einzelnen Gruppe je 176 kg Maiskörnern der vorjährigen Ernte. Überwachung des Körpergewichtes sämtlicher Tiere wie bisher. Die Schwankungen des Körpergewichtes der 3 Gruppen sind aus den Tabellen 26, 27 28 zu ersehen.

Zu Tab. 26.: Anfangsgewicht der 10 Kontrolltiere (mager): 3500—4500 g, Mittelwert: 3960 g, Gesamtgewicht: 39,60 kg.

*Ende der 1. Woche:* (Normale Fütterung kein Stopfen) 3600—4600 g, Mittelwert: 4064 g, Gesamtgewicht der 10 Gänse 40,64 kg. Gesamtzunahme in dieser Woche 1040 g, d. s. 104 g je Tier.

*Ende der 2. Woche* (eine Woche Stopfzeit): Gewicht 4000—5100 g, Mittelwert: 4544 g, Gesamtgewicht 45,44 kg, Gesamtzunahme in dieser Woche 4800 g, d. s. 480 g je Tier.

*Ende der 3. Woche:* Gewicht 4500—5770 g, Mittelwert: 5177 g; Gesamtgewicht: 51,77 kg, Gesamtzunahme in dieser Woche 6330 g, d. s. 633 g je Tier.

*Ende der 4. Woche:* Gewicht: 5000—6400 g, Mittelwert: 5712 g; Gesamtgewicht der 10 Gänse: 57,12 kg, Gesamtzunahme in dieser Woche 5350 g, d. s. 535 g je Tier.

*Ende der 5. Woche* (nach 4 Wochen Stopfen): Gewicht 5500—7800 g, Mittelwert: 6320 g, Gesamtgewicht der 10 Gänse 63,20 kg, Gesamtzunahme in dieser Woche 5580 g, d. s. 558 g je Tier.

Nach 4 Wochen dauernden Stopfens ist demnach das Gesamtgewicht der 10 Kontrolltiere der 3. Versuchsreihe von 39,60 kg auf 63,20 kg gestiegen; die 10 Kontrolltiere haben demnach nach einer Woche normaler Fütterung und 4 wöchiger Stopfzeit insgesamt 23,60 kg zugenommen, d. s. 2000—3300 g, Mittelwert 2360 g, je Tier. Während der genannten Zeit hat sich das Anfangsgewicht dieser Tiere um 53,4—73,3 %, Mittelwert: 59,4 %, erhöht. Da die Mästung dieser Tiere 176 kg Maiskörner erforderte, entspricht die Gewichtszunahme 13,4 % der zugeführten Nahrung.

Zu Tab. 27.: 10 Versuchstiere der ersten Gruppe: 6 Tage Vorbehandlung (täglich je eine Pille) und 4 Wochen Stopfen sowie jeden zweiten Tag je eine Pille  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Magergewicht zu Beginn des Versuches: 3200—4900 g, Mittelwert: 3960 g, Gesamtgewicht der 10 Gänse: 39,60 kg.



*Ende der 1. Woche* (Vorbehandlung und normale Fütterung): Gewicht: 3500—5050 g, Mittelwert: 4343 g, Gesamtgewicht der 10 Gänse: 43,43 kg, Gesamtzunahme in dieser Woche: 3830 g, d. s. 383 g je Tier.

*Ende der 2. Woche* (erste Woche Stopfen): Gewicht: 3950—5760 g, Mittelwert: 4985 g, Gesamtgewicht der 10 Gänse 48,85 kg, Gesamtzunahme in dieser Woche 6420 g, d. s. 642 g je Tier.

*Ende der 3. Woche*: Gewicht: 5100—6800 g, Mittelwert: 5978 g; Gesamtgewicht 59,78 kg, Gesamtzunahme diese Woche 9930 g, 993 g je Tier.

*Ende der 4. Woche*: Gewicht: 5400—7600 g, Mittelwert: 6261 g, Gesamtgewicht: 62,61 kg, Gesamtzunahme in dieser Woche: 2830 g, 283 g je Tier.

*Ende der 5. Woche* (der Behandlung, 4. Woche Stopfung): Gewicht: 5750—8000 g, Mittelwert: 6875 g, Gesamtgewicht der 10 Gänse: 68,75 kg, Gesamtzunahme in dieser Woche: 6140 g = 614 g je Tier.

Tabelle 27.

*Körpergewichtsveränderung der mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  behandelten Gänse der ersten Gruppe der dritten Versuchsreihe.*

Nr.	Körpergewicht (ohne Stopfen)		Gewicht während des Stopfens nach der				Gesamt- zunahme am Ende des Stopfens	
	vor der	nach der	1. Woche	2. Woche	3. Woche	4. Woche		
	Vorbehandlung			mit Behandlung				
	g	g	g	g	g	g	g	%
1.	4900	5050	5760	6800	7600	8000	3100	63.2
2.	4750	5000	5750	6500	6800	7650	2900	61.2
3.	4350	4840	5660	6350	6750	7500	3150	72.3
4.	4300	4830	5260	6100	6660	7200	2900	67.3
5.	4000	4400	5150	6000	6250	6950	2950	73.8
6.	3700	4250	5000	5980	6200	6800	3100	83.8
7.	3700	4230	4800	5950	5800	6400	2700	73.0
8.	3400	3780	4450	5600	5650	6400	3000	88.2
9.	3300	3550	4070	5400	5500	6100	2800	84.8
10.	3200	3500	3950	5100	5400	5750	2550	79.6
Gesamtgewicht	39,600	43,430	49,850	59,780	62,610	68,750	—	—
Mittelgewicht	3960	4343	4985	5978	6261	6875	—	—
Gesamtzunahme	—	3830	6420	9930	2830	6140	29,150	—
Mittelzunahme	—	383	642	993	283	614	2915	74.7

Das Körpergewicht des Gänse dieser Gruppe ist somit von 39,60 kg auf 68,75 kg gestiegen, die Tiere nahmen daher durch die Behandlung 29,15 kg zu, d. s. 2550—3150 g, Mittelwert 2915 g je Tier. Das Anfangsgewicht ist um 61,2—88,2 %, Mittelwert 74,7 % gestiegen; zu dieser Gewichtszunahme wurden insgesamt 16,6 % der eingeführten Nahrung (176 kg Mais) verwendet.

Zu Tab. 28.: (Zweite Gruppe der 3. Versuchsreihe): Während der Vorbehandlung täglich je eine Pille und normale Fütterung 6 Tage hindurch, während des Stopfens (vier Wochen) ebenfalls täg-

lich je eine Pille  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Magergewicht der 10 Gänse vor dem Versuch: 3400—5150 g, Mittelwert: 3933 g, Gesamtgewicht der 10 Gänse 39,33 kg.

*Ende der 1. Woche:* (Vorbehandlung und normale Fütterung): Gewicht: 3450—5250 g, Mittelwert: 4119 g, Gesamtgewicht der 10 Gänse 41,19 kg, Gesamtzunahme in dieser Woche 1860 g, d. s. 186 g je Tier.

*Ende der 2. Woche* (1. Woche Stopfung): Gewicht: 4430—6100 g, Mittelwert: 5044 g, Gesamtgewicht 50,44 kg, Gesamtzunahme 9250 g, d. s. 925 g je Tier.

*Ende der 3. Woche:* Gewicht: 4900—6900 g, Mittelwert: 6069 g; Gesamtgewicht der 10 Gänse: 60,69 kg, Gesamtzunahme in dieser Woche 10,25 kg, d. s. 1025 g je Tier.

*Ende der 4. Woche:* Gewicht: 5500—7600 g, Mittelwert: 6309 g, Gesamtgewicht 63,09 kg, Gesamtzunahme in dieser Woche: 2400 g = 240 g je Tier.

*Ende der 5. Woche* (der Behandlung, 4. Woche Stopfung): Gewicht: 6000—8100 g, Mittelwert: 7065 g, Gesamtgewicht der 10 Gänse 70,65 kg, Gesamtzunahme diese Woche 7560 g, d. s. 756 g je Tier.

Tabelle 28.

*Körpergewichtsveränderung der mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  behandelten Gänse der zweiten Gruppe der dritten Versuchsreihe.*

Nr.	Körpergewicht (ohne Stopfen)		Gewicht während des Stopfens nach der				Gesamt- zunahme am Ende des Stopfens	
	vor der	nach der	1. Woche	2. Woche	3. Woche	4. Woche		
	Vorbehandlung			mit Behandlung				
	g	g	g	g	g	g	g	%
1.	5150	5250	6100	6900	7600	8100	2950	57.3
2.	4100	4580	5680	6770	6950	7650	3550	86.6
3.	4050	4270	5350	6700	6900	7500	3450	85.2
4.	3950	4200	5200	6650	6690	7450	3500	88.6
5.	3945	4050	4950	6320	6500	7300	3355	85.0
6.	3800	4000	4870	6300	6250	6950	3150	82.8
7.	3720	3820	4800	5750	5650	6900	3180	85.4
8.	3700	3800	4600	5200	5550	6700	3000	81.0
9.	3515	3770	4460	5200	5500	6100	2585	73.5
10.	3400	3450	4430	4900	5500	6000	2600	76.4
Gesamtgewicht	39,330	41,190	50,440	60,690	63,090	70,650	—	—
Mittelgewicht	3933	4119	5044	6069	6309	7065	—	—
Gesamtzunahme	—	1860	9250	10,250	2400	7560	31,320	—
Mittelzunahme	—	186	925	1025	240	756	3132	80.2

Das Gewicht der 10 Gänse, die eine Woche bei normaler Fütterung mit täglich je einer Pille  $\text{NH}_4\text{Cl}$  vorbehandelt und weitere 4 Wochen hindurch gestopft und mit täglich je einer Pille weiter behandelt wurden, ist somit während dieser Zeit von 39,33 kg auf 70,65 kg, insgesamt also um 31,32 kg gestiegen; davon entfallen auf je eine Gans 2585—3550 g, Mittelwert 3132 g Gewichtszunahme.

Im Vergleich zum Anfangsgewicht bedeutet dieses eine Zunahme von 57,3—88,6 %, Mittelwert: 80,2 %. Von der zugeführten Nahrung (176 kg Mais) wurden 17,8 % verwertet.

Vergleich der Mästungsergebnisse der behandelten und unbehandelten (Kontroll-) Tiere der 3. Versuchsreihe:

Während der *Vorbehandlung* nahmen die behandelten Tiere der ersten Gruppe (Tab. 27.) insgesamt um 2790 g, jene der zweiten Gruppe (Tab. 28.) um 820 g mehr zu als die entsprechenden Kontrollen. Das Mehr an Gewichtszunahme im Vergleich zu den Kontrolltieren gestaltet sich in den folgenden Wochen (Stopfung + Behandlung) folgendermaßen:

Ende der 1. Woche (Stopfung + Behandlung): 1. Gruppe +1620 g, 2. Gruppe +4450 g.

Ende der 2. Woche: 1. Gruppe +3600 g, 2. Gruppe +3920.

Ende der 3. Woche: 1. Gruppe —2520 g, 2. Gruppe: —2950 g.

Ende der 4. Woche (Stopfung + Behandlung): 1. Gruppe: +560 g, 2. Gruppe: +1980 g.

Während die 10 Kontrolltiere der 3. Versuchsreihe nach einer Woche normaler Fütterung und 4 Wochen Stopfens insgesamt 23,60 kg zugenommen hatten, nahmen die 10 behandelten Tiere der 1. Gruppe während derselben Zeit 29,15 kg, also um 5,550 kg, bzw. 23,5 % mehr zu, jene der 2. Gruppe 31,32 kg, also um 7,72 kg, bzw. 32,7 % mehr zu als die Kontrolltiere derselben Versuchsreihe. Nach der statistischen Berechnung ist der Mehrwert bei Gruppe 2 wahrscheinlich signifikant ( $k = 4,85$ ).

Im Vergleich zum Anfangsgewicht beträgt der Mittelwert der Gewichtszunahme bei den Kontrolltieren 59,4 %, bei den Tieren der 1. Gruppe 74,7 % — also um 15,3 % mehr —, bei jenen der 2. Gruppe der behandelten Gänse 80,2 % — also um 20,8 % mehr als bei den Kontrollen.

Von der zugeführten Nahrung (176 kg Mais) verbrauchten zur Gewichtszunahme: die Kontrollen 13,4 %, Gruppe 1 der behandelten Tiere 16,6 % — also um 3,2 % mehr — und Gruppe 2: 17,8 %, d. i. um 4,4 % mehr als die Kontrolltiere.

Was die Zeitdauer der Mästung belangt, erreichten die Tiere der Gruppe 1 um 5, jene der Gruppe 2 um 7 Tage früher dieselbe Gewichtszunahme wie die Kontrollen am Ende der 4. Woche des Stopfens.

Die Ergebnisse unserer *zweiten und dritten Versuchsreihe* zeigen, daß man durch die Behandlung mit Ammoniumchlorid bei Gänsen in der gleichen Zeit eine stärkere Gewichtszunahme erreichen kann als bei den in genau derselben Weise ernährten aber unbehandelten Geschwistergänsen. Die Gewichtszunahme ist bei den verhältnismäßig energischer behandelten Gänsen am stärksten. Diese Behandlung bestand aus einer 6 Tage dauernden Vorbehandlung bei normaler Fütterung und einer 4 Wochen dauernden Stopfzeit und Behandlung mit jeweils täglich je 1 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$  in der Form von Pillen. Jede derart behandelte Gans nahm durchschnittlich um 772 g (= 77,2 dg) mehr zu, als die in gleicher Weise gehaltenen und ernährten Kontrolltiere. Die Ergebnisse beweisen, daß sich  $\text{NH}_4\text{Cl}$  eignet, um dadurch die Mästung der Gänse zu steigern.

### 30. Mästungsversuche an Gänsen mit Ammoniumchlorid und Cholesterin.

Wie schon weiter oben erwähnt, konnten wir feststellen, daß der Cholesteringehalt der durch  $\text{NH}_4\text{OH}$  vergrößerten NNR etwa 6,5mal, der NNR-Hormongehalt etwa 6mal größer ist als normalerweise, daß also die Funktion der NNR um so viel gesteigert ist. Dieses zeigt auch, daß Cholesterin- und Rindenhormongehalt der NNR zu einander in einem geraden Verhältnis stehen. Da aus den Untersuchungen von REICHSTEIN u. a. hervorgeht, daß das Rindenhormon eine Sterinart ist (Corticosteron) und, daß sich aus Cholesterin auf synthetischem Wege Rindenhormon (Desoxycorticosteron) herstellen läßt, durften wir auf Grund unserer obigen Ergebnisse annehmen, daß der Cholesteringehalt der NNR im geraden Verhältnis zur Funktion derselben stehe. Demnach müßte die weitere Steigerung des Cholesteringehaltes der NNR zu einer weiteren Steigerung der hormonalen NNR-Funktion führen und dadurch wäre eine weitere Steigerung der Gewichtszunahme der Versuchstiere zu erwarten.

Nach KAWAMURA, KRYLOW, STERNBERG, SCHÖNHEIMER u. a. kommt es nach der Verabreichung von Cholesterin zu einer wesentlichen Vergrößerung der Nebennieren und in der Rinde diesen Nebennieren wird Cholesterin in großen Mengen aufgestapelt. Um daher den Cholesteringehalt, bzw. die Funktion der NNR zu steigern, verabreichten wir in unseren weiteren Versuchen den Tieren neben  $\text{NH}_4\text{Cl}$  auch noch Cholesterin.

Bisher nahm man an, daß Cholesterin nur in Öl gelöst zur Resorption gelange und führte das in Öl gelöste Cholesterin entweder durch den Magen oder in der Form von subkutanen bzw. intramuskulären Injektionen ein. Dieses Verfahren hat den Fehler, daß neben Cholesterin auch noch die Wirkungs des Öls (meist Olivenöl) zur Geltung gelangt. Mit Hilfe des Verfahrens von DÖMÖSI und EGYED (1940) wird es jedoch möglich, das fein pulverisierte Cholesterin in der Form einer Emulsion in den Magen zu bringen. In diesem Zustand wird Cholesterin leicht resorbiert und löst in verhältnismäßig kurzer Zeit die wohlbekannte Cholesterinwirkung (Cholesterinämie, Cholesterinatheromatose, Cholesterinspeicherung in der Leber und in den Nebennieren) aus.

Nach DÖMÖSI und EGYED versetzt man kristallisches Cholesterin mit der etwa dreifachen Menge Eisessig; durch Erwärmung wird Cholesterin gelöst. Die heiße Eisessig-Cholesterinlösung wird in die 20fache Menge kalten destillierten Wassers gebracht, wodurch sich Cholesterin in der Form von weißen Flocken niederschlägt. Nach dem Filtrieren wird der Niederschlag mit Wasser mehrmals gewaschen und dadurch vom Eisessig vollkommen gereinigt. Das restliche Wasser wird abgesogen und das Cholesterin bei  $100^\circ\text{C}$  getrocknet. Die getrocknete Masse wird im Mörtel verrieben und durch ein feines Sieb geschickt. Mit diesem fein verteilten Cholesterinpulver läßt sich eine wässrige Suspension beliebiger Konzentration bereiten, die durch die Sonde in den Magen gebracht wird.

DÖMÖSI und EGYED gaben Kaninchen in der Form dieser Suspension täglich je 1 g Cholesterin und fanden, daß der Choleste-

ringehalt des Blutes von Normalwert (80—150 mg %) schon in 4—5 Tagen auf 300—400 mg % und in 1—2 Wochen auf 1000 mg % anstieg. Durch diese Cholesteringaben konnten sie in 21 Tagen Atheromatose erzeugen.

Das zu unseren Versuchen verwendete Cholesterin wurde ebenfalls in heißem Eisessig gelöst und dann in kaltes destill. Wasser gegossen. Aus dem gefällten Cholesterin wurde aber die Essigsäure nicht vollkommen ausgewaschen, sondern nur so weit, daß der Geruch derselben noch eben zu spüren war. Das Trocknen und Pulverisieren führten wir nach der obigen Beschreibung aus. Um die etwaige Überdosierung des Cholesterins zu vermeiden, begannen wir die Versuche mit geringeren Dosen als DÖMÖSI und EGYED. Es zeigte sich, daß es zur Erreichung der gewünschten Wirkung genüge, wenn die 4—6 kg schweren Gänse während der Vorbehandlung, d. i. 6 Tage hindurch, täglich je 1 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$  und 0,1 g essigsaures Cholesterin erhalten.

Tabelle 29.

**Körpergewichtsveränderung**  
*der mit Ammoniumchlorid+Essigsäure-Cholesterin behandelten Gänse. Erste Gruppe der vierten Versuchsreihe.*

Nr.	Körpergewicht (ohne Stopfen)		Gewicht während des Stopfens nach der				Gesamt- zunahme am Ende des Stopfens	
	vor der	nach der	1. Woche	2. Woche	3. Woche	4. Woche		
	Vorbehandlung		mit Behandlung					
	g	g	g	g	g	g	g	
1.	4700	4900	5780	6700	7650	8700	4000	85.1
2.	4650	4850	5400	6300	7350	7850	3200	69.2
3.	4550	4800	5140	5990	6900	7600	3050	67.0
4.	4500	4700	4720	5850	6820	7500	3000	66.7
5.	4300	4390	4450	5650	6800	7300	3000	69.8
6.	4050	4230	4350	5400	6400	6800	2750	67.8
7.	3510	3850	4300	4900	6280	6700	3190	90.9
8.	3470	3600	4050	4900	5900	6300	2830	81.5
9.	3100	3400	4000	4800	5500	6000	2900	93.5
10.	3030	3380	3800	4700	5200	5800	2770	91.4
Gesamtgewicht	39,860	42,100	45,990	55,190	64,800	70,550	—	—
Mittelgewicht	3986	4210	4599	5519	6480	7055	—	—
Gesamtzunahme	—	2240	3890	9200	9610	5750	30,690	—
Mittelzunahme	—	224	389	920	961	575	3069	78.3

Wie bei dem früheren Versuch gaben wir das essigsaure Cholesterin ebenfalls in Pillenform und zwar mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  zusammen. Diese Pillen — die wir „A“-Pillen benannten — bestanden aus 1 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , 0,1 g essigsaurem Cholesterin und 1,0 g Panis spissus; die „B“-Pillen enthielten hingegen nur 1 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$  und 1,0 Panis spissus und kein Cholesterin. Die Zubereitung der beiden Pillenarten erfolgte in derselben Weise.

Die Essigsäure-Cholesterin-Ammoniumchlorid-Versuche umfassen zwei Versuchsreihen (4 und 5). Bei den Versuchsreihe 4 wurden 20 gleichaltrige (6 Monate alte) Geschwistergänse verwendet, die zugleich auch Geschwister der bei der 3. Versuchsreihe verwendeten 30 Gänse waren, daher konnten hier dieselben Kontrolltiere (s. Tab. 26.) zur Verwendung gelangen. Zur 5. Versuchsreihe benützten wir ebenfalls 20 Geschwistertiere, die aber älter (1,5 Jahre) waren.

4. *Versuchsreihe.* 20 Gänse werden in 2 Gruppen geteilt, die zu Beginn des Versuches nahezu dasselbe Gesamtgewicht aufweisen. Die Tiere beider Gruppen werden wie bei den früheren Versuchen in einem geschlossenen Raum gehalten, zunächst 6 Tage hindurch mit trockenen Maiskörnern normal gefüttert und hierauf 4 Wochen hindurch zweimal täglich mit in Wasser getränktem Mais gestopft. Die Tiere jeder der beiden Gruppen verbrauchten insgesamt je 176 kg Mais der vorjährigen (1940) Ernte.

Tabelle 30.

**Körpergewichtsveränderung**  
**der mit Ammoniumchlorid+Essigsäure-Cholesterin behandelten**  
**Gänse. Zweite Gruppe der vierten Versuchsreihe.**

Nr.	Körpergewicht (ohne Stopfen)		Gewicht während des Stopfens nach der				Gesamt- zunahme am	
	vor der		1. Woche   2. Woche   3. Woche   4. Woche				Ende des	
	Vorbehandlung		mit Behandlung				Stopfens	
	g	g	g	g	g	g	g	%
1.	4510	4750	5700	6890	7850	9300	4790	106.7
2.	4500	4800	5960	6480	7800	8600	4100	91.1
3.	4200	4500	5580	6250	7250	8000	3800	90.4
4.	4100	4300	5370	6160	7120	7800	3700	90.2
5.	4050	4250	5350	6090	7000	7750	3700	91.5
6.	4000	4200	5300	5900	6950	7650	3650	91.2
7.	4000	4000	4990	5400	6800	7560	3560	89.0
8.	3750	3900	4780	5200	6800	7300	3550	94.7
9.	3400	3710	4600	4990	6250	6800	3400	100.0
10.	3250	3600	4350	4900	5950	6600	3350	103.1
Gesamtgewicht	39,760	42,010	51,980	58,260	69,770	77,360	—	—
Mittelgewicht	3976	4201	5198	5826	6977	7736	—	—
Gesamtzunahme	—	2250	9970	6280	11,510	7590	37,600	—
Mittelzunahme	—	225	997	628	1151	759	3760	94.8

10 Gänse der Gruppe 1 der 4. Versuchsreihe erhielten vor dem Stopfen 6 Tage hindurch täglich je eine „A“ Pille (Cholesterin-Ammoniumchlorid) und während der 4 wöchigen Stopfung jeden zweiten Tag je 1 „A“ Pille abends (Ergebnisse s. auf Tabelle 29).

Zu Tabelle 29.: Magergewicht der Tiere vor der Vorbehandlung: 3030—4700 g, Mittelwert: 3986 g, Gesamtgewicht der 10 Gänse: 39.86 kg. *Nach der Vorbehandlung:* 3380—4900 g, Mittelwert: 4210 g, Gesamtgewicht 42.10 kg, Gesamtzunahme in diesen 6 Tagen 2240 g, d. s. 224 g je Tier.

*Nach einer Woche Stopfung:* Gewicht: 3800—5780 g, Mittelwert: 4599 g, Gesamtgewicht: 45,99 kg, Gesamtzunahme in dieser Woche 3890 g, d. s. 389 g je Tier.

*Nach 2 Wochen Stopfzeit:* Gewicht: 4700—6700 g, Mittelwert: 5519 g, Gesamtgewicht: 55,19 kg, Gesamtzunahme: 9200 g, d. s. 920 g je Tier.

*Nach 3 Wochen Stopfzeit:* Gewicht: 5200—7650 g, Mittelwert: 6480 g, Gesamtgewicht: 64,80 kg, Gesamtzunahme: 9610 g, d. s. 961 g je Tier.

*Nach 4 Wochen Stopfzeit:* Gewicht: 5800—8700 g, Mittelwert: 7055 g, Gesamtgewicht der 10 Gänse: 70,55 kg, Gesamtzunahme in dieser Woche 5750 g, d. s. 575 g je Tier.

Das Gesamtgewicht dieser 10 Gänse ist demnach von 39,86 kg zu Beginn des Versuches auf 70,55 kg gestiegen, die 10 Gänse haben demnach insgesamt 30,69 kg zugenommen; davon entfallen auf je ein Tier 2750—4000, im Mittelwert 3069 g. Im Vergleich zum Anfangsgewicht bedeutet dieses eine Gewichtszunahme von 66,7—91,4 %, Mittelwert: 78,3 %. Von den verbrauchten 176 kg Mais wurden von dieser Gruppe 17,4 % zur Gewichtszunahme verwendet.

Die Tiere der Gruppe 1 der 4. Versuchsreihe (Tab. 29.) nahmen während der Vorbehandlung um 600 g in den 4 Wochen der Stopfung um 310, 2870, 3760 und 170 g mehr zu als die entsprechenden Kontrollen (Tab. 26.). Die Gesamtzunahme der Versuchstiere betrug 30,69 kg, die der Kontrollen hingegen nur 23,60 kg. Die behandelten Gänse nahmen demnach um 7,09 kg, d. s. je Tier 709 g, also um 30 % mehr zu als die Kontrolltiere. Im Vergleich zum Anfangsgewicht besagt dieses, daß das Körpergewicht der Kontrolltiere um 59,4 %, jenes der behandelten Tiere um 78,3 %, — d. s. um 18,9 % mehr — gestiegen ist.

Von dem verbrauchten Futter wurden durch die Kontrolltiere nur 13,4 %, durch die behandelten Tiere 17,4 % — also um 4 % mehr — verwertet. Die behandelten Tiere erreichten das Körpergewicht, das die Kontrollen in 4 Wochen (Stopfzeit) erreicht hatten, etwa um 8—10 Tage früher.

**4. Versuchsreihe, Gruppe 2:** Vorbehandlung 6 Tage, täglich je 1 „A“ Pille, 4 Wochen Stopfen und täglich je 1 „B“ Pille. (Ergebnisse s. Tabelle 30.).

Zu Tab. 30.: Körpergewicht zu Beginn des Versuches: 3250—4510 g, Mittelwert: 3976 g, Gesamtgewicht: 39,76 kg. Nach der Vorbehandlung: 3600—4750 g, Mittelwert 4201 g, Gesamtgewicht der 10 Gänse: 42,10 kg, Gesamtzunahme in dieser Woche 2250 g, d. s. 225 g je Tier.

*Nach einer Woche Stopfen:* Gewicht: 4350—5700 g, Mittelwert: 5198 g, Gesamtgewicht: 51,98 kg, Gesamtzunahme 9970 g, d. s. 997 g je Tier.

*Nach 2 Wochen Stapfen:* 4900—6890 g, Mittelwert: 5826 g, Gesamtgewicht der 10 Gänse 58,26 kg, Gesamtzunahme in dieser Woche 6280 g, d. s. 628 g je Tier.

*Nach 3 Wochen Stopfen:* 5950—7850 g, Mittelwert: 6977 g, Gesamtgewicht 69,77 kg, Gesamtzunahme 11510 g, d. s. 1151 g je Tier.

**Nach 4 Wochen Stopfen:** Gewicht: 6600—9300 g, Mittelwert: 7736 g, Gesamtgewicht 77,36 kg, Gesamtzunahme 7590 g, d. s. 759 g je Tier.

Nach 6 Tagen Vorbehandlung mit täglich je 1 „A“ Pille und 4 Wochen Stopfen und Behandlung mit täglich je 1 „B“ Pille ist demnach das Gesamtgewicht der 10 Gänse von 39,76 kg auf 77,36 kg gestiegen. Die so behandelten Tiere nahmen demnach insgesamt 37,60 kg zu, d. s. 3350—4790 g, Mittelwert: 3760 g, Gewichtszunahme je Tier bzw. 89,0—106,7 %, Mittelwert: 94,8 %, Gewichtszunahme je Tier.

Von den verbrauchten 176 kg Mais wurden demnach 21,33 % zur Gewichtszunahme verwertet.

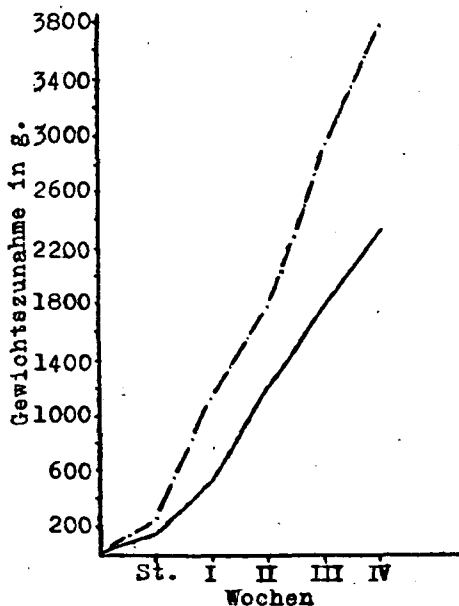


Abb. 26. Vorbehandlung 6 Tage, täglich je 1 „A“ Pille, dann 4 Wochen Stopfen und täglich je 1 „B“ Pille.

— · — · — = 10 behandelte Gänse; ————— = 10 unbehandelte (Kontroll-)Gänse; Mittelwert der Gewichtszunahme.

4. Versuchsreihe, Gruppe 2.

Vergleich der Mästungsergebnisse bei den 10 Tieren der Gruppe 2 der 4 Versuchsreihe (Tab. 30.) mit den entsprechenden Kontrolltieren (Tab. 26.): Während der Vorbereitung nahmen die behandelten Tiere um 610 g mehr zu als die Kontrollen. Während der folgenden 4 wöchigen Stopfung und Behandlung betrug das Mehr an Gewichtszunahme: 1. Woche 5570 g, 2. Woche: nahezu den Kontrollen gleich, 3. Woche: 5660 g, 4. Woche: 2010 g. Insgesamt nahmen die behandelten Gänse um 14,00 kg mehr zu als die Kontrollen, also um 59,3 % mehr. Eine derart behandelte Gans nahm demnach durchschnittlich um 1400 g mehr zu als normalweise. (Abb. 26). Diese Differenz ist entschieden signifikant ( $k = 8,04$ ).



Vergleich mit dem Anfangsgewicht: Zunahme der Kontrolltiere um 59,4 %, Zunahme der Gruppe 2 der behandelten Gänse in derselben Zeit (5 Wochen) um 94,8 % (Mittelwert), also um 35,4 % mehr als die Kontrollen.

Verwertung des Futters: Die Kontrolltiere verwerteten 13,4 % des verbrauchten Futters, die behandelten Gänse 21,33 %, also um 7,93 % mehr.

Dauer der Mästung: die behandelten Gänse erreichten um 2 Wochen früher nahezu dasselbe Körpergewicht wie die Kontrolltiere am Ende der 4. Woche (Stopfung). Durch die Behandlung läßt sich demnach die Mästungsdauer um etwa 12 Tage verkürzen.

Tabelle 31.

*Körpergewichtsveränderung unbehandelter (Kontroll-) Gänse der fünften Versuchsreihe.*

Nr.	Gewicht vor dem Stopfen g	Gewicht während des Stopfens nach der					Gesamtzunahme am Ende des Stopfens	
		1. Woche g	2. Woche g	3. Woche g	4. Woche g	5. Woche g	g	%
1.	5800	6500	7000	7750	8200	8300	2500	43.1
2.	5500	6200	6700	6600	7800	8100	2600	47.2
3.	4500	5700	6150	6500	7000	7400	2900	64.4
4.	4500	5600	5875	6000	6400	6800	2300	51.1
5.	4500	4900	5300	5800	6100	6600	2100	46.6
6.	4000	4800	5060	5800	6000	6500	2500	62.5
7.	4000	4500	4800	5450	6000	6400	2400	60.0
8.	4000	4500	4800	5350	5800	6200	2200	55.0
9.	3600	4400	4700	5300	5700	6200	2600	72.2
10.	3600	4200	4440	4800	5100	5500	1900	52.7
Gesamtgewicht	44,000	51,300	54,825	59,350	64,100	68,000	—	—
Mittelgewicht	4400	5130	5482	5935	6410	6800	—	—
Gesamtzunahme	—	7300	3525	4525	4750	3900	24,000	—
Mittelzunahme	—	730	352	452	475	390	2400	55.48

5. Versuchsreihe: 20 Geschwistergänse im Alter von 1,5 Jahren werden vom 2.6.41 bis 7.7.41 gestopft. 10 Kontrolltiere erhalten keine Behandlung, die 10 anderen Gänse erhalten vor dem Stopfen 6 Tage hindurch normales Futter und täglich je 1 „A“ Pille (= 1 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$  + 0,1 g essigsäures Cholesterin + 1 g Panis spissus) anlässlich der Abendfütterung. Nach dieser Vorbehandlung ein Tag Unterbrechung, dann Stopfen morgens und abends mit feuchten Maiskörnern der vorjährigen (1940) Ernte. Während des abendlichen Stopfens erhielten die behandelten Gänse jeden zweiten Tag je 1 „B“ Pille (= 1 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$  + 1 g Panis spissus). Die Stopfzeit dauerte bei 5 Gänsen insgesamt 4 Wochen, bei 5 weiteren Tieren insgesamt 5 Wochen. Jede behandelte Gans erhielt demnach während der Vorbehandlung je 6 „A“ Pillen, 5 der behandelten außerdem in 4 Wochen je 15, 5 andere in 5 Wochen je 18 „B“ Pillen. Überwachung der

Schwankungen des Körpergewichtes bei sämtlichen Tieren wöchentlich einmal morgens bei leerem Magen (s. die Tabellen 31 und 32).

Zu Tabelle 31: Kontrollen: Magergewicht zu Beginn des Versuches 3600—5800 g, Mittelwert: 4400 g, Gesamtgewicht der 10 Kontrolltiere eine Woche vor dem Stopfen 44,00 kg; Stopfen der Kontrollen 5 Wochen lang.

*Ende der 1. Woche:* (Stopfung): Gewicht 4200—6500 g. Mittelwert: 5130 g. Gesamtgewicht der 10 Tiere 51,30 kg, Gesamtzunahme in dieser Woche: 7300 g, d. s. durchschnittlich 730 g je Tier.

*Ende der 2. Woche:* Körpergewicht 4440—7000 g, Mittelwert: 5482 g, Gesamtgewicht 54,825 kg. Gesamtzunahme 3525 g, d. s. 352 g je Tier.

Tabelle 32.

**Körpergewichtsveränderung**  
**der mit Ammoniumchlorid+Essigsäure-Cholesterin behandelten**  
**Gänse. Fünfte Versuchsreihe.**

Nr.	Gewicht vor dem Stopfen g	Gewicht während des Stopfens nach der					Gesamtzunahme am Ende des Stopfens	
		1. Woche g	2. Woche g	3. Woche g	4. Woche g	5. Woche g	g	%
1.	6000	7000	7750	8400	*9800	9800	3800	63,3
2.	5500	7000	7550	8350	*9650	9650	4150	75,4
3.	5000	6000	6720	7550	*9450	9450	4450	89,0
4.	5000	6000	6450	7300	*9300	9300	4300	86,0
5.	5000	5700	5900	7250	*9100	9100	4100	82,0
6.	4500	5500	5750	6350	7050	7800	3300	73,3
7.	4500	5000	5550	6300	6850	7600	3100	60,8
8.	4500	5250	5500	6250	6750	7600	3100	68,8
9.	4000	5000	5470	6250	6750	7500	3500	87,5
10.	4000	4900	5220	6000	6500	7300	3300	82,5
Gesamtgewicht	48,000	57,350	61,860	70,000	81,200	85,100	—	—
Mittelgewicht	4800	5735	6186	7000	8120	8510	—	—
Gesamtzunahme	—	9350	4510	8140	11,200	**3900	37,100	—
Mittelzunahme	—	935	451	814	1120	**780	3710	77,66

*Ende der 3. Woche:* Körpergewicht 4800—7750 g, Mittelwert: 5935 g, Gesamtgewicht 59,35 kg, Gesamtzunahme 4525 g, d. s. 452 g je Tier.

*Ende der 4. Woche:* Körpergewicht 5100—8200 g, Mittelwert: 6410 g; Gesamtgewicht 64,10 kg, Gesamtzunahme 4750 g, d. s. 475 g je Tier.

*Ende der 5. Woche:* Körpergewicht 5500—8300 g, Mittelwert: 6800 g; Gesamtgewicht 68,00 kg, Gesamtzunahme in dieser Woche 3900 g, d. s. 390 g je Tier.

Nach dem 5 Wochen dauernden Stopfen ist demnach das Körpergewicht der 10 Kontrolltiere von 44,00 kg auf 68,00 kg gestiegen: während dieser Zeit haben demnach die 10 Kontrolltiere 24,00 kg zugenommen. Dieses bedeutet eine Zunahme von 1900—

2900 g, Mittelwert 2400 g, Zunahme je Kontrolltier bzw. eine Vermehrung des Anfangsgewichtes um 43,1—72,2 %, Mittelwert 55,48 %. Während des Versuches verbrauchten die Kontrolltiere insgesamt 200 kg Mais; diese Tiere verwerteten 12 % der zugeführten Nahrung.

Zu Tabelle 32: 10 Gänse, Vorbehandlung 6 Tage hindurch täglich je eine „A“ Pille, während des Stopfens jeden zweiten Tag je eine „B“ Pille. Anfangsgewicht dieser Tiere mager vor der Vorbehandlung 4000—6000 g, Mittelwert 4800 g, Gesamtgewicht der 10 Gänse 48,00 kg.

*Ende der 1. Woche* (= nach einer Woche Stopfen, bzw. nach 2 Wochen Behandlung): Gewicht: 4900—7000 g, Mittelwert: 5735 g; Gesamtgewicht der 10 behandelten Gänse 57,35 kg, Gesamtzunahme in dieser Woche 9350 g, d. s. 935 g je Tier.

*Ende der 2. Woche* (s. oben!): Gewicht: 5220—7750 g, Mittelwert: 6186 g, Gesamtgewicht 61,86 kg, Gesamtzunahme 4510 g; d. s. 451 g je Tier.

*Ende der 3. Woche*: Gewicht: 6000—8400 g, Mittelwert: 7000 g, Gesamtgewicht: 70,00 kg, Gesamtzunahme 8140 g, d. s. 814 g je Tier.

*Ende der 4. Woche*: Gewicht: 6500—9800 g, Mittelwert: 8120 g, Gesamtgewicht der 10 Gänse 81,20 kg, Gesamtzunahme diese Woche 11,20 kg, d. s. 1120 g je Tier.

Zu diesem Zeitpunkt mußte das Stopfen bei 5 Tieren (No. 1, 2, 3, 4 und 5) wegen Atemnot infolge zu starken Fettansatzes abgebrochen werden. Bei den übrigen 5 Tieren (No. 6, 7, 8, 9 und 10) wurden Stopfen und Behandlung auch noch in der 5. Woche fortgesetzt.

*Ende der 5. Woche* (= nach 5 Wochen Stopfen und 6 Wochen Behandlung): Körpergewicht 7300—7800 g; bei der Berechnung des Mittelwertes wird das Körpergewicht der Tiere No. 1 bis 5 der 4. Woche ebenfalls in Betracht genommen, daraus ergibt sich dann als Mittelwert für sämtliche 10 Gänse 8510 g. Die Gesamtzunahme der 5 weiter gestopfen und behandelten Tiere betrug in dieser Woche 3900 g, d. s. 780 g je Tier. Die Summe, des bei den Tieren No. 1—5 in 4 Wochen erreichten und des bei den Tieren No. 6—10 in 5 Wochen erreichten Gesamtgewichtes, beträgt zusammen 85,10 kg.

Das Gesamtgewicht der in der oben beschriebenen Weise vorbehandelten, dann weiter behandelten Tiere ist nach 4 bzw. 5 Wochen Stopfung von 48,00 kg auf 85,10 kg gestiegen, diese 10 Gänse nahmen daher in der erwähnten Zeit 37,10 kg zu. Dieses bedeutet eine Gewichtszunahme von 3100—4450 g, Mittelwert 3710 g je Tier. Das Anfangsgewicht dieser Tiere stieg somit um 63,3—89,0 %, Mittelwert um 77,66 % während der genannten Zeit.

Insgesamt verbrauchten diese 10 Gänse 200 kg Mais, davon wurden 18,55 % zur Gewichtszunahme verwertet.

Vergleich der wöchentlichen Gewichtszunahme der Kontroll- und behandelten Tiere: die 10 behandelten Gänse nahmen in der 1. Woche um 2050 g, in der 2. um 980 g, in der 3. um 3620 g, in der 4 um 6450 g mehr zu als die Kontrolltiere. Die 5 Gänse nahmen in der 5. Woche ebensoviel zu (3900 g) als die entsprechenden 10 Kontrollen. Während die 10 Kontrolltiere in 5 Wochen insgesamt

24 kg zugenommen hatten nahmen die 10 behandelten Gänse insgesamt 37,10 kg zu, also um 13,10 kg mehr. Durch die genannte Behandlung konnte daher je Tier in 5 Wochen ein Plus an Gewichtszunahme um 1200—1550 g, Mittelwert 1310 g (1,31 kg) erzielt werden. Während das Gewicht der Kontrolltiere in 5 Wochen das Anfangsgewicht um 43,1—72,2 %, Mittelwert 55,48 % übertraf, betrug die Zunahme im Vergleich zum Anfangsgewicht bei den Behandelten 63,3—89,0 %, Mittelwert 77,66 %, die letzteren nahmen daher um 22,18 % mehr zu als die Kontrollen. Die Gesamtzunahme der Kontrolltiere beträgt 24 kg, jene der behandelten Tiere 37,10 kg, der Unterschied zwischen diesen beiden Werten (13,10 kg) besagt, daß die behandelten Tiere um 54,5 % mehr zunahmen als die Kontrollen.

Futterverwertung: Die Kontrolltiere verwerteten von den 200 kg Mais 12 %, die behandelten Tiere 18,55 %, also um 6,55 % mehr.

Mästungsdauer: Die behandelten Gänse hatten schon nach 3 wöchiger Stopfung fast ebenso viel (22 kg) zugenommen wie die Kontrollen in 5 Wochen (24 kg). Die Mästungsdauer konnte demnach durch die Behandlung um etwa 12 Tage verkürzt werden.

Da die Gänse bei den früheren Versuchsreihen (die erste ausgenommen), stets 4 Wochen gestopft wurden, erscheint es angezeigt, auch bei der 5. Versuchsreihe die Werte am Ende der 4. Woche näher zu betrachten. Nach den Aufzeichnungen auf den Tabellen 31. und 32 hatten die Kontrolltiere auch 4 Wochen Stopfzeit 20,10 kg, die 10 behandelten Gänse 33,20 kg zugenommen, d. h. um 13,10 kg mehr als die Kontrollen, d. s. durchschnittlich 1,31 kg je Tier. Das Mehr an Gewichtszunahme nach 4 Wochen beträgt demnach genau so viel wie nach 5 Wochen Stopfen. Dieses ist damit zu erklären, daß in der 5. Woche 5 behandelte Gänse 10 Kontrolltieren gegenüber stehen. Hätte es sich auch in der 5. Woche um 10 behandelte Gänse gehandelt, dann würde man wahrscheinlich ein größeres Mehr an Gewichtszunahme der behandelten Tiere zu verzeichnen haben. Die oben erwähnten Ergebnisse haben demnach auch auf das Ende der 4. Woche Gültigkeit.

Der Vergleich der Ergebnisse der 4. und 5. Versuchsreihe zeigt eindeutig, daß die mit Ammoniumchlorid + Essigsäure-Cholesterin behandelten Gänse stärker an Gewicht zunahmen als die ebenso ernährten unbehandelten Kontrolltiere.

Die besten Mästungsergebnisse waren bei jenen Tieren zu verzeichnen, die am kräftigsten behandelt worden waren. Dieses sind die Gänse der 2. Gruppe der 4. Versuchsreihe, die während der Vorbehandlung täglich je eine „A“ Pille und während des 4 Wochen dauernden Stopfens täglich je eine „B“ Pille erhalten hatten. Die so behandelten Tiere nahmen durchschnittlich um 1400 g mehr zu als die entsprechenden Kontrollen. Fast ebenso gute Mästungsergebnisse waren bei den Gänsen der 5. Versuchsreihe trotz weniger energischer Behandlung zu erzielen. Diese Tiere hatten während der 6 Tage langen Vorbehandlung täglich je eine „A“ Pille und während des 4 Wochen dauernden Stopfens jeden zweiten Tag je eine „B“ Pille erhalten. Bei dieser Behandlung betrug das Mehr an Gewichtszunahme im Vergleich zu den Kontrollen 1310 g je Tier.

Hervorzuheben ist, daß die Tiere, die sowohl während der Vorbehandlung wie auch während des Stopfens „A“ Pillen erhalten

hatten (4. Versuchsreihe, Gruppe 1), ein bedeutend geringeres Mehr an Gewichtszunahme (709 g) erreichten als die anderen, die nur während der Vorbehandlung „A“ Pillen, sonst jedoch „B“ Pillen erhalten hatten. Bei diesen betrug das Mehr an Gewichtszunahme etwa ebenso viel wie bei jenen Gänsen, die sowohl während der Vorbehandlung wie auch später nur „B“ Pillen erhielten. Scheinbar genügt die während der Vorbereitung in den Organismus eingeführte Cholesterinmenge, um die optimale Gewichtszunahme zu erreichen, denn über eine gewisse Grenze hinaus wird der Fettansatz durch die weitere Einfuhr von Cholesterin nicht mehr gefördert sondern gehemmt. Die Erklärung dieser Erscheinung ist von weiteren Nachforschungen zu erwarten.

Bei den 1,5 Jahre alten Gänsen der 5. Versuchsreihe konnten wir durch die verhältnismäßig weniger energische Behandlung nahezu dieselbe Gewichtszunahme erzielen wie bei den 6 Monate alten Tieren mit Hilfe der energischeren Behandlung. U. E. beruht dieses auf dem Umstand, daß die Azidosenbereitschaft des älteren Organismus stärker ist als die des jüngeren. Bei älteren Tieren kann also durch einen verhältnismäßig leichteren Eingriff derselbe Grad der Azidose erreicht werden wie bei jüngeren Tieren nach einer energischeren Einwirkung. Bei älteren Tieren kann man durch geringere Dosen  $\text{NH}_4\text{Cl}$  eine Azidose erreichen, die genügt, um die NNR zur erhöhten Funktion anzuspornen und dadurch den Fettansatz zu fördern.

### 31. Nebennierenhypertrophie der behandelten Gänse.

Gewicht der Nebennieren der behandelten und unbehandelten (Kontroll-) Gänse der Gruppe 2 der 4. Versuchsreihe. Unbehandelte Kontrolltiere: Gewicht beider Nebennieren 70—90 cg, Mittelwert: 82 cg. Behandelte Gänse: Beide Nebennieren 134—150 cg, Mittelwert: 144 cg. Das Gewicht der beiden Nebennieren der behandelten Gänse beträgt demnach um 62 cg (Mittelwert) mehr als normalerweise, was einer Hypertrophie von 75,6 % entspricht. Die Nebennieren der behandelten Gänse lassen nicht nur ein höheres Gewicht, sondern auch einen größeren Rauminhalt erkennen (s. die Abb. 27 u. 28).

Auf Grund des anatomischen Baues der Nebennieren der Kaninchen und anderer Säugetiere läßt sich leicht entscheiden, ob sich die Hypertrophie auf die Rinde oder auf das Mark erstreckt, da beide Teile mit freiem Auge leicht voneinander zu trennen sind. Bei Gänsen und anderen Vögeln ist dies insofern schwerer, da hier Rinde und Mark keine gesonderten Schichten bilden sondern die beiden Zellarten miteinander vermischt sind; die Markzellen sind netzartig oder in der Form von Inseln unter die Rindenzellen verstreut. Bei Gänsen muß man die Schnittflächen der Nebennieren der behandelten mit jenen der Kontrolltiere miteinander vergleichen. Kontrolltiere: auf der Schnittfläche bilden die Rindenzellen eine lebhaft gelbe Grundfläche, in der die Gruppen der Markzellen in der Form von nadelstich- bis stecknadelkopfgroßen, rotbräunlichen Fleckchen verhältnismäßig dicht nebeneinander liegen. Bei den be-

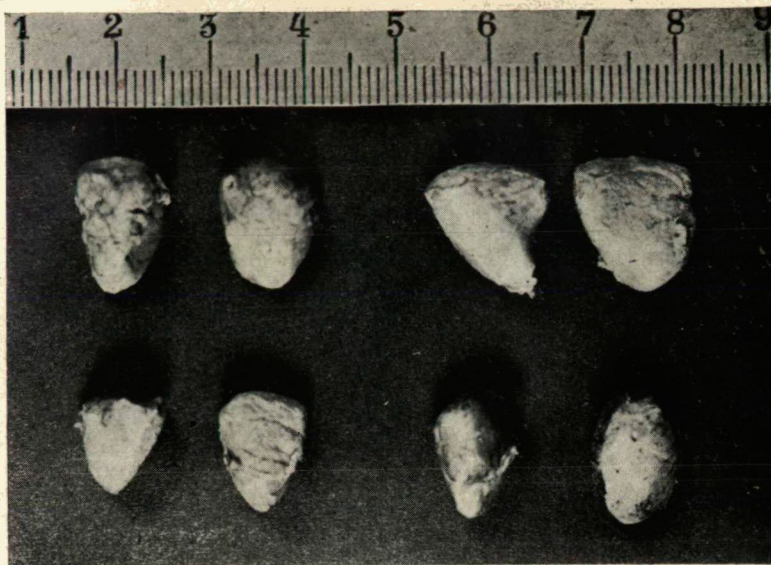


Abb. 27. Obere Reihe: die vergrößerten Nebennieren zweier behandelter Gänse der 4. Versuchsreihe, Gruppe 2; Gewicht des ersten Paares 134 cg. des zweiten 150 cg.

Untere Reihe: die normalen Nebennieren der gleichaltrigen, ebenso ernährten aber unbehandelten (Kontroll-) Gänse. Gewicht des ersten Paares 70 cg, des zweiten 90 cg.



Abb. 28, dasselbe wie Abb. 27, aber im Querschnitt



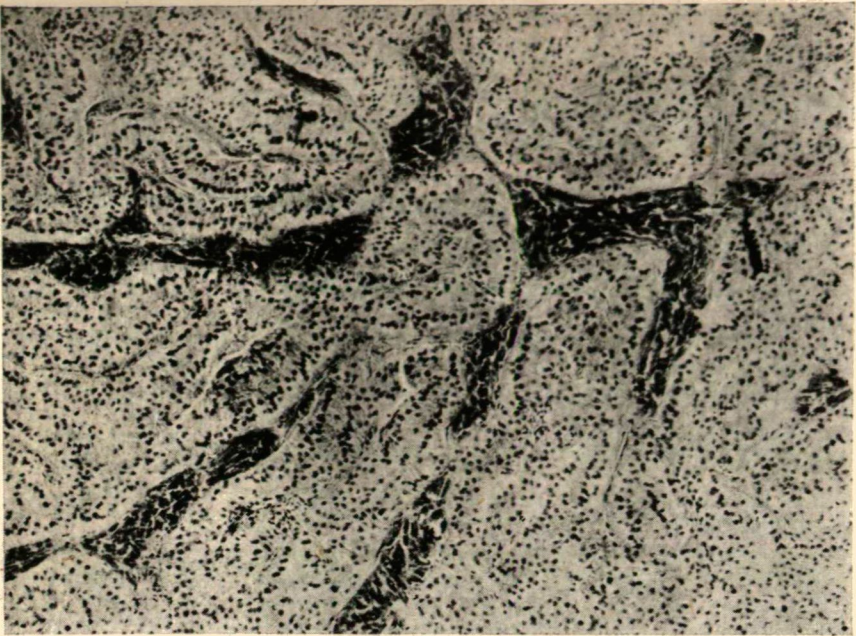


Abb. 29. Histologischer Bau der Nebenniere einer unbehandelten (Kontroll-) Gans (Obj: 10, Homal: 20, Auszug: 40), Färbung: Hämatoxylin-Eosin. Die dunkeln, streifenförmigen Gebiete entsprechen dem Mark, die hellen Teile der Rinde.



Abb. 30. Schnitt der hypertrophierten Nebenniere der mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  + Cholesterin behandelten Gans (4. Versuchsreihe, Gruppe 2), dieselbe schwache Vergrößerung wie auf Abb. 29. Im Vergleich zum Kontrolltier ist das Mark etwas breiter (dunklere Streifen); die Zellgruppen der Rinde (hellere Gebiete) bilden viel größere Inseln. Die Hypertrophie der Nebenniere entsammt somit vornehmlich der Vergrößerung der Rindensubstanz.



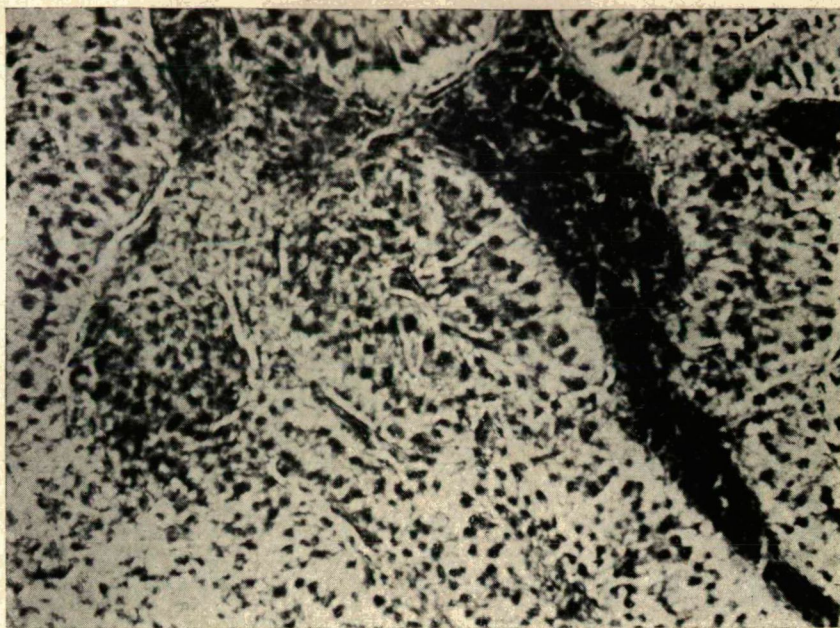


Abb. 31. Dasselbe wie Abb. 29. aber stärkere Vergrößerung: Obj. 10, Homal: 20, Auszug 80).

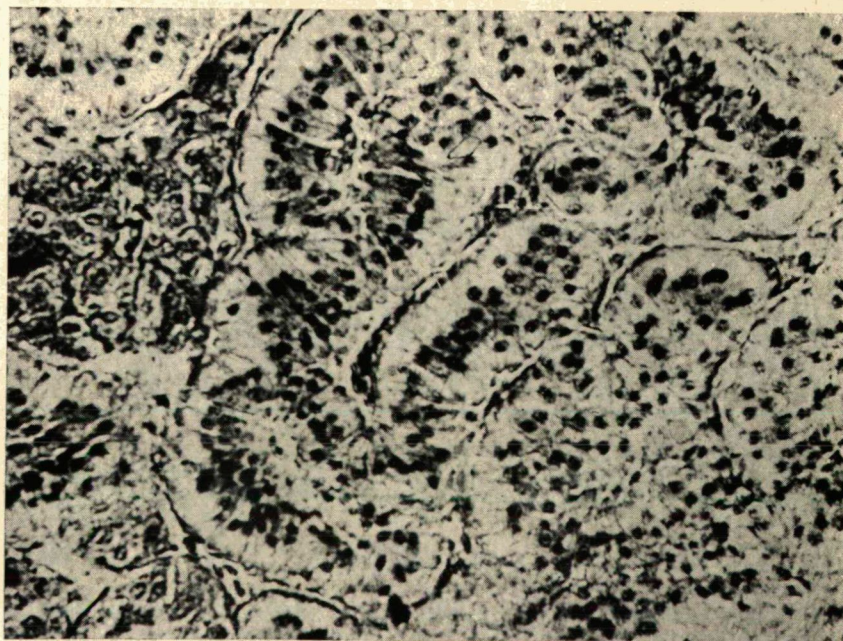


Abb. 32. Dasselbe wie Abb. 30, aber stärkere Vergrößerung (wie Abb. 31.). Im Vergleich zur Kontrolle sind die Rindenzellen größer, ihre Zellkerne sind chromatinreich, dunkel gefärbt und stark nach dem Boden der Zelle gedrängt. Das Protoplasma der Rindenzellen ist groß, hell und infolge der Lösung der großen Lipoidmenge schaumartig konstruiert. Die Verdrängung der Rindenzellkerne ist auf den Druck der vermehrten Lipoide zurückzuführen.



handelnden Tieren erscheinen auf der Schnittfläche der vergrößerten Nebennieren die Markzellengruppen weiter voneinander entfernt und zwischen denselben ist die lebhaft gelbe Rindensubstanz in stärkerer Ausdehnung zu sehen. Das beweist, daß sich die Hypertrophie auch bei den Gänsen in erster Linie auf die Rindenzellen erstreckt.

Dieser Umstand wird auch durch den histologischen Befund bestätigt: In den NNR-Zellen der behandelten Gänse wird bedeutend mehr Lipoid gefunden als normalerweise, wodurch die Rindenzellen auffallend vergrößert erscheinen. In der Rinde der hypertrophischen Nebennieren der behandelten Gänse ist ferner auch noch Zellvermehrung zu beobachten. In der NNR konnten wir keine nekrotischen Herde finden; mäßige Hypertrophie zeigte auch die Marksubstanz. (Abb. 29, 30, 31, 32)

### **32. Wasser- und Trockensubstanzgehalt der Muskulatur bei behandelten und unbehandelten Gänsen.**

Nach Abschluß der Mästung der behandelten und unbehandelten Gänse der Gruppe 2 der 4. Versuchsreihe bestimmten wir den Wassergehalt und Trockenrückstand der Muskulatur. Dazu wurden je 5 g der Oberschenkelmuskulatur in kleine Stückchen zerschnitten und bis zur Gewichtbeständigkeit im Thermostat bei 105 C° gehalten. Das Gewicht bestimmten wir mit Hilfe der luftgedämpften analytischen Waage.

Kontrolltiere: Trockensubstanz von 5 g Muskelgewebe 1,28—1,32 g, Mittelwert 1,31 g, d. s. 25,60—26,40 %, Mittelwert 26,20 %; Wassergehalt: 73,60—74,40 %, Mittelwert: 73,80 %.

Behandelte Gänse: 5 g Muskelgewebe, Trockensubstanz 1,36—1,41 g, Mittelwert 1,39 g, d. s. 27,20—28,20 %, Mittelwert 27,80 %; Wassergehalt: 71,80—72,80 %, Mittelwert 72,20 %.

Die Trockensubstanz der Muskulatur der behandelten Gänse ist demnach um durchschnittlich 1,60 % größer, der Wassergehalt um ebenso viel geringer als bei den Kontrolltieren. Dieses besagt, daß bei der Gewichtszunahme auch die Zunahme der Muskel-trockensubstanz auf Kosten des Wassergehaltes eine Rolle spielt. Dieses Ergebnis stimmt mit den bei Kaninchen gefundenen Ergebnissen überein: bei den Kaninchen mit hypertrophischen Nebennieren ist der Glykogenegehalt der Muskulatur erhöht.

### **33. Die Bedeutung unseres neuen Verfahrens bei der Mästung der Gänse.**

Unsere an Gänsen ausgeführten Mästungsversuche zeigten, daß man die Gewichtszunahme der Gänse durch die Behandlung mit Ammoniumhydroxyd, Ammoniumchlorid oder Ammoniumchlorid + Essigsäurecholesterin in gleicher Weise steigern kann. Am besten bewährte sich das kombinierte Verfahren, bei dem die Tiere zunächst 6 Tage hindurch neben der normalen Fütterung täglich je eine Pille aus  $\text{NH}_4\text{Cl}$  + Essigsäurecholesterin („A“) und während des 4. Wochen dauernden Stopfens täglich je eine  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Pille („B“) erhalten hatten.

Mit Hilfe dieser Behandlung konnte bei den 6 Monate alten Gänsen, die mit wassergetränkten Maiskörnern 4 Wochen lang gestopft wurden, ein Überschuß an Gewichtszunahme von durchschnittlich 1400 g je Tier bei Verbrauch der gewohnten Futtermenge erzielt werden. Im Vergleich zu den unbehandelten Kontrolltieren bedeutet das ein Plus an Gewichtszunahme von 59,3 %. Das Futter wurde bei dieser Behandlung um 7,93 % besser verwertet als ohne Behandlung.

In Bezug auf die Mästungsdauer ist zu sagen, daß diese Tiere etwa 2 Wochen früher dieselbe Gewichtszunahme aufzuweisen hatten wie die Kontrolltiere in 4 Wochen. Unser Verfahren darf daher mit Recht als beschleunigtes Mästungsverfahren angesprochen werden.

Unserem Verfahren kommt daher sowohl in theoretischer wie auch in praktischer Hinsicht große Bedeutung zu. Die praktische Bedeutung unseres Verfahrens liegt in der Tatsache, daß man bei Gänsen — und voraussichtlich auch bei anderem Geflügel, wie Hühner, Enten, Truthühner — entweder die Mästungsdauer (bei Gänsen um 2 Wochen) verkürzen und dadurch viel Futter ersparen kann, oder bei Verwendung der gewohnten Futtermenge und Mästungsdauer eine stärkere Gewichtszunahme erreicht.

Der letzteren Möglichkeit kommt natürlich eine weit größere Bedeutung zu als der ersteren. Die besseren Ergebnisse der Mästung bedeutet einerseits für die Landwirte eine Erhöhung des Einkommens, andererseits kann bei der Verwendung derselben Zahl von Tieren der Fettbedarf einer größeren Zahl von Menschen gedeckt werden, was besonders in Zeiten der Fettknappheit eine große Rolle spielt. Da der Wert der durch die Behandlung erreichbaren Steigerung der Fettproduktion die Unkosten der Behandlung (Preis der chemischen Stoffe) weit übersteigt, bietet das Verfahren vom wirtschaftlichen Standpunkt aus entschieden einen großen Vorteil. Daneben ist es äußerst leicht anzuwenden, erfordert keine besondere Einrichtung und keinen Mehrverbrauch an Arbeit, da die Pillen mit dem Futter zugleich gegeben werden; das Verfahren ist demnach geeignet, in den weitesten Kreisen angewendet zu werden.

### III.

## Mästungsversuche an Schweinen.

### 34. Mästung und Futtermversorgung der Tiere.

Bekanntlich werden in den meisten Ländern zur Speisefettproduktion in erster Linie Schweine verwendet. Schon in Friedenszeiten waren die Tierzüchter stets bestrebt, die Schweinemästung möglichst ergebnisreich zu gestalten, in erhöhtem Maße gilt dieses für Kriegszeiten wo die Steigerung der Fettproduktion zur wirtschaftlichen Notwendigkeit wurde. Es ist daher verständlich, daß man besonders in letzterer Zeit mehrere Mittel versucht, bzw. in den Handel gebracht hat, die den Zweck haben sollen diese wichtige

Frage zu fördern. Diese Mittel haben teils den Fehler, daß ihre Wirkung zweifelhaft erscheint, teils stehen die Kosten nicht im Verhältnis zum erreichbaren Ergebnis. Das entsprechende Mittel muß daher leicht zu handhaben, ungefährlich und billig sein und bei Verwendung des gewohnten Futters die Gewichtszunahme der Tiere wesentlich steigern. Unsere an Kaninchen und insbesondere an Gänsen erzielten Mästungserfolge kommen diesen Forderungen in weitestem Maße nach, es erschien folglich angezeigt unsere Mästungsversuche auch an Schweinen auszuführen.

Vor Beginn dieser Versuche waren aber zahlreiche Schwierigkeiten zu bekämpfen. Die größte Sorge bereitete uns die Beschaffung der nötigen Anzahl von Schweinen, da die nötigen Geldmittel

Tabelle 33.

*Der Nahrungsverbrauch eines Schweines aus der Serie „A“.*

Monate	Mais- grauen kg	Gersten- grauen kg	Kleie kg	Maiskörner kg	Insgesamt kg	
1.	30	7	11	18	66	Kontrollschwein
2.	34	8	12	20	74	
3.	36	12	12	25	85	
4.	39	12	12	27	90	
5.	48	10	14	26	98	
6.	59	8	12	24.50	103.50	
7.	60	8	12	24.30	104.30	
Insgesamt	306	65	85	164.80	620.80	
1.	32.—	7	11	18	68	Behandelteschwein
2.	34.—	8	12	19	73	
3.	37.30	12	12	25	86.30	
4.	39.—	12	12	27	90	
5.	48.—	10	14	23	95	
6.	59.—	8	12	21	100	
7.	60.—	8	12	22	102	
Insgesamt	309.30	65	85	155	614.30	

zum Ankauf, der Unterbringung und Fütterung der Tiere fehlten. Diesem Übel versuchten wir dadurch abzuweichen, daß wir uns mit größeren Schweinezüchtereien in Verbindung setzten und sie baten, uns die entsprechende Anzahl der Tiere für Versuchszwecke zur Verfügung zu stellen. Monatelang wollte keiner der größeren Züchter unsere Bitte erfüllen, später aber, als wir unsere Versuche dennoch beginnen konnten und die Landwirte sich von der Ungefährlichkeit und den Erfolgen unserer Versuche überzeugt hatten, boten immer mehr ihre Tiere zu Versuchszwecken an.

Unsere Mästungsversuche an Schweinen führten wir in zwei Serien an den Tieren zweier voneinander getrennten Züchtereien in der Zeit vom 7.5. bis 30.11. 1941 aus, wobei Schweine der Sorte „Mangalica“ zur Verwendung gelangten. Im Rahmen der einen Versuchsreihe („A“) verglichen wir 7 Monate hindurch die Mäs-

tungsergebnisse bei 105 Geschwistertieren miteinander. 49 dieser Tiere wurden behandelt, 56 dienten als Kontrollen und blieben vollkommen unbehandelt. Die Versuchsreihe „B“ umfaßte 168 Geschwistertiere, die ebenfalls 7 Monate hindurch beobachtet wurden; 83 von diesen wurden behandelt, 85 dienten als Kontrollen.

Vor den Versuchen wurde das Körpergewicht sämtlicher Tiere bestimmt und während der Versuche monatlich einmal kontrolliert. Die Gewichtsbestimmungen wurden stets vor der Abendfütterung bei nüchternem Magen vorgenommen. Die Züchter ließen leider nicht

Tabelle 34.

*Der Nahrungsverbrauch eines Schweines aus der Serie „B“.*

Monate	Mais- graupen kg	Gersten- graupen kg	Kleie kg	Maiskörner kg	Insgesamt kg	Behandelteschwein
1.	46	8	10	16	80	
2.	46	10	14	20	90	
3.	48	9	12	24.16	93.16	
4.	50	9	12	25.38	96.38	
5.	56	8	11	23.50	98.50	
6.	58	8	10	24.28	100.28	
7.	56	9	11	25.50	101.50	
Insgesamt	350	61	80	158.82	659.82	
						Kontrollschwein
1.	46	8	10	16	80	
2.	42	8	10	20	80	
3.	50	10	13	26.00	99	
4.	59	8	12	24.76	103.76	
5.	60	9	11	24.35	104.35	
6.	58	9	11	24.82	102.82	
7.	56	10	8	26.00	100.00	
Insgesamt	371	62	75	161.93	669.93	

zu, die Tiere zu nummerieren und einzeln zu wiegen, da i. E. die Gewichtszunahme der Schweine durch jeden Hantieren mit denselben beeinträchtigt werden kann, was natürlich zu vermeiden war. Das Körpergewicht der Schweine bestimmten wir daher in Gruppen von 6—8 Tieren und bedienten uns zu diesem Zweck einer geeichten Brückenwaage.

Sämtliche Schweine wurden täglich zweimal, morgens und abends gefüttert. Das Futter bestand aus einem Brei aus Gerstenschrot, Kleie und Maisschrot, sowie aus wassergetränkten Maiskörnern. Das Verhältnis der einzelnen Futterarten zueinander richtete sich nach der jeweiligen Eßlust der Tiere; die Menge wurde allmählich erhöht. Die Futterversorgung der behandelten und unbehandelten Tiere aus den Tabellen 33. und 34. zu ersehen.

### 35. Behandlung der Schweine.

Die behandelten Tiere beider Versuchsreihen erhielten  $\text{NH}_4\text{Cl}$  purissimum; die entsprechende Menge  $\text{NH}_4\text{Cl}$  wurde in Wasser gelöst mit dem Futterbrei vermengt und unmittelbar vor der Fütterung verabreicht. Aus Tabelle 35 sind die Dosen und die Art der Behandlung zu ersehen.

Zu Tab. 35. Die behandelten Tiere der Versuchsreihe „A“ erhielten im *ersten Monat* der Behandlung jeden zweiten Tag anlässlich der Abendfütterung je 5 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Das durchschnittliche An-

Tabelle 35.

#### Behandlungsweise der Schweine.

49 Behandelte Schweine der Serie „A“				
Monate	Tagesdosis für 1 Schwein g	Monatsdosis für 1 Schwein g	Monatsdosis für 49 Schweine g	Behandlungsweise
1.	5	75	3675	Jeden zweiten Tag.
2.	—	—	—	Behandlungspause.
3.	6	66	3534	3 Wochen hindurch jeden zweiten Tag, dann 1 Woche pause.
4.	7	77	3773	„ „ „ „
5.	8	88	4312	„ „ „ „
6.	10	110	5390	„ „ „ „
7.	—	—	—	Behandlungspause.
Insgesamt in 7 Monaten	—	416	20684	— —

83 behandelte Schweine der Serie „B“				
1.	6	90	7470	Jeden zweiten Tag.
2.	6	90	7470	„ „ „ „
3.	—	—	—	Behandlungspause.
4.	6	66	5478	3 Wochen hindurch jeden zweiten Tag, dann 1 Woche Pause.
5.	8	88	7304	„ „ „ „
6.	—	—	—	Behandlungspause.
7.	—	—	—	„ „
Insgesamt in 7 Monaten	—	334	27722	— —

fangsgewicht der Tiere betrug 50 kg, daher erhielten die Schweine je kg Körpergewicht 0,1 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Bei dieser Dosierung erhielt jedes Schwein im ersten Monat insgesamt 75 g, die 49 Schweine zusammen daher 3675 g.

2. Monat: Behandlungspause.

3. Monat: 3 Wochen hindurch jeden zweiten Tag je 6 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , nachher eine Woche Pause. Dosis im 3. Monat: je Tier 66 g, 49 zusammen 3534 g.

4. *Monat*: 3 Wochen hindurch jeden zweiten Tag je 7 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , anschließend eine Woche Pause. Im 4. Monat hatte daher jedes Tier 77 g, die 49 Tiere insgesamt 3773 g erhalten.

5. *Monat*: 3 Wochen hindurch jeden zweiten Tag je 8 g, Gesamtdosis je Tier 88 g, 49 Tiere insgesamt 4312 g; anschließend eine Woche Pause.

6. *Monat*: 3 Wochen hindurch je 10 g, d. s. insgesamt 110 g bzw. auf 49 Schweine berechnet insgesamt 5390 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ; nachher Abbruch der Behandlung. Im 7. Monat wurden die Tiere nicht mehr behandelt.

Zu Tab. 35.: 83 Schweine der Versuchsreihe „B“.

1. und 2. *Monat*: Jeden zweiten Tag einmal bei der Abendfütterung je 6 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . In den ersten beiden Monaten erhielt daher jedes Tier 90 g monatlich, 83 Tiere somit 7470 g. Da das Durchschnittsgewicht der Schweine zu Beginn der Behandlung 84 kg betrug, erhielten die Tiere 0,071 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$  je kg Körpergewicht.

3. *Monat*: Behandlungspause.

4. *Monat*: 3 Wochen hindurch jeden zweiten Tag 6 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Gesamtdosis je Tier 66 g, 83 Tiere hatten 5478 g erhalten. Eine Woche Pause.

5. *Monat*: 3 Wochen hindurch jeden zweiten Tag je 8 g, in 3 Wochen 88 g, 83 Tiere zusammen 7304 g; Abbruch der Behandlung.

6. und 7. *Monat* ohne Behandlung.

Während der ganzen Behandlungsperiode erhielt je ein Tier der Reihe „A“ insgesamt 416 g, je ein Tier der Reihe „B“ 334 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Die Tiere der Reihe „A“ waren demnach etwas energischer behandelt worden.

### 36. Gewichtszunahme und Futtermittelverwertung bei den behandelten und unbehandelten Tieren der Reihe „A“.

Die monatlichen Gewichtsschwankungen, die Menge des verbrauchten Futters, sowie die prozentlichen Werte der Futtermittelverwertung bei den behandelten und unbehandelten Tieren der Reihe „A“ sind auf Tabelle 36. zusammengefaßt. Zu bemerken ist, daß die letzte Gewichtsbestimmung nach 20 Stunden Fasten unmittelbar vor dem Schlachten im Schlachthaus vorgenommen wurde.

Tabelle 36: Gesamtgewicht der 56 *Kontrolltiere* zu Beginn des Versuches 2912 kg, d. s. durchschnittlich 52 kg je Tier. Das Gesamtgewicht der 56 Schweine ist im *ersten Monat* der Behandlung bzw. Mästung auf 3487 kg, das mittlere Gewicht je eines Schweines auf 62,27 kg gestiegen. Gesamtzunahme im ersten Monat 575 kg, mittlere Gewichtszunahme je Tier 10,27 kg. Gesamter Futtermittelverbrauch der 56 Schweine im 1. Monat 3692 kg, je Tier daher 66 kg; durch die 56 Tiere wurden daher im 1. Monat 15,56 % des verbrauchten Futters zur Gewichtszunahme verwendet.

2. *Monat*: Gewichtsanstieg der 56 Kontrolltiere auf 4131 kg, d. s. 73,77 kg je Tier; Gesamtzunahme der 56 Tiere 644 kg, mittlere Zunahme je Tier 11,50 kg. Gesamtgewicht des verbrauchten Futters 4144 kg, d. s. je Tier 74 kg; Futtermittelverwertung wie im 1. Monat: 15,56 %.

Tabelle 36.

*Unbehandelte (Kontroll-) und behandelte Schweine. Serie „A“.*

Monate	Zahl der Schweine	Gesamt- gewicht kg	Mittel gewicht kg	Monatliche Gesamt- zunahme kg	Monatliche Durchschnitts- zunahme kg	Nahrungs- Gesamtgewicht monatlich kg	Monatliches Nahrungsgewicht für 1 Schwein kg	Nahrungs- ausnützung in %	Schweine
—	56	2912	52.—	—	—	—	—	—	unbehandelte
1.	56	3487	62.27	575.—	10.27	3692	66.—	15.56	
2.	56	4131	73.77	644.—	11.50	4144	74.—	15.56	
3.	56	4883	87.20	752.—	13.43	4760	85.—	15.79	
4.	56	5703	101.84	820.—	14.64	5040	90.—	16.27	
5.	56	6627	118.34	924.—	16.50	5488	98.—	16.83	
6.	56	7523	134.34	896.—	16.—	5796	103.50	15.46	
7.	56	8400	150.00	877.—	15.66	5830	104.30	15.04	
—	49	2465	50.30	—	—	—	—	—	behandelte
1.	49	3092	63.10	627	12.80	3332	68.—	18.84	
2.	49	3822	78.00	730	14.90	3577	73.—	20.40	
3.	49	4681	95.54	859	17.55	4229	86.30	20.27	
4.	49	5495	114.19	814	18.65	4410	90.—	18.00	
5.	49	6401	132.69	906	18.50	4655	95.—	19.52	
6.	49	7371	152.40	970	19.80	4900	100.—	19.79	
7.	49	8270	170.75	899	18.35	4998	102.—	17.98	

3. *Monat*: Gesamtgewicht der 56 Kontrolltiere am Ende dieses Monats 4883 kg, durchschnittlich je Tier 87,20 kg. Gesamtzunahme in diesem Monat 752 kg, durchschnittlich je Tier 13,43 kg. Futterverbrauch insgesamt 4760 kg, 85 kg je Tier; Verwertung 15,79 %.

4. *Monat*: Gesamtgewicht der 56 Kontrolltiere am Ende dieses Monats 5703 kg, d. s. 101,84 kg je Tier. Die 56 Tiere nahmen daher in diesem Monat insgesamt 820 kg, je ein Tier 14,64 kg zu. Gesamtgewicht des verbrauchten Futters 5040 kg, d. s. 90 kg je Tier. Futterverwertung 16,27 %.

5. *Monat*: Gesamtgewicht Ende des Monats 6627 kg, Durchschnittsgewicht je Tier 118,34 kg. Gesamtzunahme 924 kg, d. s. 16,50 kg je Tier. Futterverbrauch sämtlicher Tiere dieser Gruppe 5488 kg, d. s. 98 kg je Tier. Zur Gewichtszunahme wurden daher verwertet: 16,83 %.

6. *Monat*: Gesamtgewicht Ende des Monats 7523 kg, Durchschnittsgewicht je Tier 134,34 kg. Gesamtzunahme in diesem Monat 896 kg, d. s. 16 kg, je Tier. Gesamtfutterverbrauch 5796, d. s. 103,50 kg je Tier. Futterverwertung 15,46 %.

7. *Monat*: Gesamtgewicht der 56 Kontrolltiere am Ende des Monats 8400 kg, Durchschnittsgewicht je Schwein 150 kg. Gesamtzunahme 877 kg, d. s. durchschnittlich 15,66 kg je Tier. Futterverbrauch 5830 kg, d. s. 104,30 kg je Tier. Futterverwertung: 15,04 %.

Aus Tabelle 36. ist somit zu ersehen, daß die Kontrolltiere der Reihe „A“ in den 7 Monaten bei Verbrauch von 620,80 kg Futter je Tier 98 kg zugenommen haben, d. h., daß 15,78 % des Futters zur Gewichtszunahme verwendet wurden.

Zu bemerken ist, daß zur Zeit unserer Versuche (im J. 1941) das Mästungsergebnis der Züchtungen in Szeged und Umgebung zwischen 13 und 15 % schwankte. Unsere Ergebnisse übertrafen daher in geringem Grade die Ergebnisse der benachbarten Züchtereien. Die ziemlich schwache Futterverwertung von 13—15 % wird im allgemeinen auf die Mißernte des Jahres 1940 zurückgeführt. Infolge der äußerst regenreichen Witterung dieses Jahres mußte nämlich der Mais in halb- oder dreiviertelreifem Zustand eingebracht werden, was eine starke Verminderung des Nährwertes bedeutete.

Die Ergebnisse der Versuchsreihe „A“ in Bezug auf die 49 *behandelten* Schweine sind auf Tabelle 36 zusammengestellt. Demnach betrug des Gesamtgewicht der 49 *behandelten* Schweine zu Beginn des Versuches 2465 kg, d. s. 50,30 kg Anfangsgewicht je Tier.

1. *Monat*: Am Ende des ersten Monats beträgt das Gesamtgewicht der 49 Schweine 3092 kg, d. s. — durchschnittliches Gewicht — 63,10 kg je Tier. Gesamte Gewichtszunahme der 49 *behandelten* Schweine im ersten Monat 627 kg, d. s. durchschnittlich 12,80 kg je Tier. Futterverbrauch der 49 Tiere zusammen im ersten Monat 3332 kg, d. s. 68 kg je Tier. Futterverwertung zur Gewichtszunahme 18,84 %.

2. *Monat*: Gesamtgewicht 3822 kg, d. s. durchschnittlich 78 kg je Tier am Ende des 2. Monats. Gesamtzunahme 730 kg, d. s. 14,90 kg je Tier. Futterverbrauch 3577 kg, d. s. 73 kg je Tier; Futterverwertung 20,40 %.



3. Monat: Ende des Monats: Gesamtgewicht 4681 kg, d.s. im Durchschnitt 95,54 kg je Tier. Gesamtzunahme 859 kg, d.s. im Durchschnitt 17,55 kg je Tier. Futterverbrauch 4237 kg, d.s. 86,30 kg je Tier. Futterverwertung: 20,27 %.

4. Monat: Ende des Monats Gesamtgewicht 5495 kg, d.s. im Durchschnitt 114,19 kg je Tier. Gesamtzunahme 814 kg, d.s. 18,65 kg je Tier. Futterverbrauch 4410 kg, d.s. 90 kg je Tier. Futterverwertung: 18,00 %.

5. Monat: Gesamtgewicht am Ende des Monats 6401 kg, d.s. 132,69 kg je Tier. Gesamtzunahme 906 kg, d.s. 18,50 kg je Tier. Futterverbrauch 4655 kg, d.s. 95 kg je Tier. Futterverwertung 19,52 %.

6. Monat: Gesamtgewicht am Ende des Monats 7371 kg, d.s. 152,40 kg je Tier. Gesamtzunahme 970 kg, d.s. 19,80 kg je Tier. Futterverbrauch 4900 kg, d.s. 100 kg je Tier. Futterverwertung: 19,79 %.

7. Monat: Gesamtgewicht am Ende des Monats 8270 kg, d.s. 170,75 kg je Tier. Gesamtzunahme der 49 behandelten Schweine in diesem Monat 899 kg, d.s. im Durchschnitt 18,35 kg je Tier. Futterverbrauch 4988 kg, d.s. 102 kg je Tier. Futterverwertung: 17,98 %.

Aus Tab. 36. ist zu ersehen, daß das Körpergewicht der *behandelten* Schweine der Reihe „A“ in 7 Monaten bei der erwähnten Fütterung und Behandlung von durchschnittlich 50,30 kg Anfangsgewicht auf 170,75 kg gestiegen ist. Im Mittelwert hat demnach je ein Schwein bei einem Verbrauch von 614,30 kg, Futter 120,45 kg zugenommen, was einem Futterverbrauch von 19,26 % entspricht.

Während demnach in denselben 7 Monaten die Kontrolltiere der Reihe „A“ im Durchschnitt je 98 kg zunahmen, nahmen die behandelten Tiere bei sonst vollkommen gleichen Nahrungsverhältnissen durchschnittlich 120,45 kg zu, d.h. um 22,65 kg mehr als die gleichaltrigen unbehandelten Geschwistertiere gleichen Anfangsgewichtes. Während die Kontrolltiere nur 15,76 % des Futters verwertet hatten, verwerteten die behandelten Tiere 19,26 % des Futters zur Gewichtszunahme, also um 3,48 % mehr als die unbehandelten Tiere. Der Gang der Gewichtszunahme der unbehandelten und behandelten Tiere der Reihe „A“ sowie der Unterschied zwischen beiden ist deutlich aus Abb. 33. zu ersehen.

Die durchschnittliche Gewichtszunahme der Kontrolltiere — 98 kg — entspricht 188,46 % des Anfangsgewichtes, die Gewichtszunahme der behandelten Tiere — 120,45 kg — hingegen 238,86 % des Anfangsgewichtes; die behandelten Schweine haben daher durchschnittlich um 50,40 % mehr zugenommen als die Kontrollen, dieses bedeutet ein Plus an Gewichtszunahme der behandelten Tiere um 22,90 % im Vergleich zu den Kontrolltieren. Dabei erreichten die behandelten Tiere 4—5 Wochen *früher* dasselbe Gewicht wie die Kontrollen.

### 37. Gewichtszunahme und Futterverwertung der behandelten und unbehandelten Tiere der Ver- suchsreihe „B“.

Zu Tab. 37: Gesamtgewicht der 85 unbehandelten Kontrolltiere zu Beginn des Versuches 7148 kg, d.s. im Durchschnitt 84,09 kg je Tier.

1. *Monat*: Gesamtgewicht Ende des Monats 8157 kg, d.s. im Durchschnitt 95,97 kg je Tier. Gewichtszunahme der 85 Kontrollen zusammen 1009 kg, d.s. 11,88 kg je Tier. Futterverbrauch insgesamt 6800 kg, d.s. 80 kg je Tier; Futterverwertung 14,85 %.

2. *Monat*: Ende des Monats Gesamtgewicht 9251 kg, d.s. im Durchschnitt 108,85 kg je Tier. Gewichtszunahme insgesamt 1094 kg, d.s. 12,88 kg je Tier. Futterverbrauch 6800 kg, d.s. 85 kg je Tier; Futterverwertung 16,08 %.

3. *Monat*: Gesamtgewicht am Ende des Monats 10492 kg, d.s. 123,404 kg je Tier. Gesamtzunahme 1241 kg, d.s. 1460 kg je Tier. Futterverbrauch 8415 kg, d.s. 99 kg je Tier. Futterverwertung 14,74 %.

4. *Monat*: Gesamtgewicht Ende des Monats: 11918 kg, d.s. 104,18 kg je Tier. Gesamtzunahme 1426 kg, d.s. durchschnittlich 16,78 kg je Tier. Futterverbrauch insgesamt 8820 kg, d.s. 103,76 kg je Tier. Futterverwertung 16,16 %.

5. *Monat*: Gesamtgewicht am Ende des Monats: 13306 kg, d.s. 156,36 kg je Tier. Gesamtzunahme 1388 kg, d.s. 16,21 kg je Tier. Futterverbrauch 8870 kg, d.s. 104,35 kg je Tier. Futterverwertung: 15,77 %.

6. *Monat*: Gesamtgewicht am Ende des Monats: 14685, d.s. 172,62 kg je Tier. Gesamtzunahme 1379 kg, d.s. 16,23 kg je Tier. Futterverbrauch 8740 kg, d.s. 102,82 kg je Tier. Futterverwertung: 15,77 %.

7. *Monat*: Gesamtgewicht am Ende des Monats: 15960 kg, d.s. 187,62 kg je Tier. Gewichtszunahme der 85 Schweine zusammen: 1275 kg, d.s. 15 kg je Tier. Gesamter Futterverbrauch 8500 kg, d.s. 100 kg je Tier. Futterverwertung: 15 %.

Das Körpergewicht je eines Kontrolltieres ist demnach in den 7 Monaten der Mästung bei einem Futterverbrauch von 669,93 kg von dem durchschnittlichen Anfangsgewicht von 84,09 kg im Mittelwert auf 187,62 kg gestiegen. Die Kontrolltiere der Reihe „B“ nahmen demnach durchschnittlich je 103,58 kg zu. Von dem verbrauchten Futter wurden durchschnittlich 15,46 % zur Gewichtszunahme verwertet, was etwa der Futterverwertung der Reihe „A“ entspricht.

Zu Tab. 37: Gesamtgewicht der *behandelten* 83 Schweine der Reihe „B“ zu Beginn des Versuches 6980 kg, d.s. durchschnittlich — wie bei den Kontrollen — 84,09 kg je Tier.

1. *Monat*: Gesamtgewicht der 83 Schweine am Ende des Monats 8189 kg, d.s. 98,66 kg je Tier Durchschnittsgewicht. Gesamtzunahme der 83 behandelten Schweine im ersten Monat 1209 kg, d.s. durchschnittlich 14,57 kg je Tier. Gesamter Futterverbrauch der 83 Schweine 6640 kg, d.s. 80 kg je Tier. Futterverwertung im ersten Monat 18,20 %.

Tabelle 37.

*Unbehandelte (Kontroll-) und behandelte Schweine. Serie „B“.*

Monate	Zahl der Schweine	Gesamtgewicht kg	Mittelgewicht kg	Monatliche Gesamtzunahme kg	Monatliche Durchschnittszunahme kg	Nahrungsgesamtgewicht monatlich kg	Monatliches Nahrungsgewicht für 1 Schwein kg	Nahrungsausnützung in %	Schweine
—	85	7148	84.09	—	—	—	—	—	unbehandelte
1.	85	8157	95.97	1009	11.88	6800	80.—	14.85	
2.	85	9251	108.85	1094	12.88	6800	80.—	16.08	
3.	85	10492	123.40	1241	14.60	8415	99.—	14.74	
4.	85	11918	140.18	1426	16.78	8820	103.76	16.16	
5.	85	13306	156.39	1388	16.21	8870	104.35	15.64	
6.	85	14685	172.62	1379	16.23	8740	102.82	15.77	
7.	85	15960	187.62	1275	15.—	8500	100.—	15.—	
—	83	6980	84.09	—	—	—	—	—	behandelte
1.	83	8189	98.66	1209	14.57	6640	80.—	18.20	
2.	83	9553	115.10	1364	16.44	7470	90.—	18.25	
3.	83	11007	132.62	1454	17.52	7733	93.16	18.80	
4.	83	12467	150.21	1460	17.59	8000	96.38	18.25	
5.	83	14027	169.00	1560	18.79	8176	98.50	19.07	
6.	83	15679	188.90	1652	19.90	8323	100.28	19.84	
7.	83	17226	207.50	1547	18.60	8425	101.50	18.36	

2. *Monat*: Gesamtgewicht am Ende des Monats: 9553, d. s. im Durchschnitt 115,10 kg je Tier. Gesamtzunahme 1364 kg, d. s. 16,44 kg je Tier. Futterverbrauch 7470 kg, d. s. 90 kg je Tier. Futterverwertung: 18,25 %.

3. *Monat*: Gesamtgewicht am Ende des Monats: 11007 kg, d. s. 132,62 kg je Tier. Gesamtzunahme 1454 kg, d. s. 17,52 kg je Tier. Futterverbrauch 7733 kg, d. s. 93,16 kg je Tier. Futterverwertung: 18,80 %.

4. *Monat*: Gesamtgewicht am Ende des Monats: 12467 kg, d. s. 150,21 kg je Tier. Gesamtzunahme: 1460 kg, d. s. 17,59 kg je Tier. Futterverbrauch 8000 kg, d. s. 96,38 kg je Tier. Futterverwertung: 18,25 %.

5. *Monat*: Gesamtgewicht am Ende des Monats: 14827 kg, d. s. 169,00 kg je Tier. Gesamtzunahme 1560 kg, d. s. 18,79 kg je Tier. Futterverbrauch 8176 kg, d. s. 98,50 kg je Tier. Futterverwertung 19,07 %.

6. *Monat*: Gesamtgewicht am Ende des Monats 15679 kg, d. s. 188,90 kg je Tier. Gesamtzunahme 1652 kg, d. s. 19,90 kg je Tier. Futterverbrauch 8323 kg, d. s. 100,28 je Tier. Futterverwertung 19,84 %.

7. *Monat*: Gesamtgewicht am Ende des Monats: 17226 kg, d. s. 207,50 kg je Tier. Gesamtzunahme 1547 kg, d. s. 18,60 kg je Tier. Futterverbrauch 8425 kg, d. s. 101,50 kg je Tier. Futterverwertung 18,36 %.

Das Körpergewicht jedes der *behandelten* Tiere der Versuchsreihe „B“ ist somit während der 7 Monate langen Behandlung und Mästung bei einem Futterverbrauch von 659,82 kg von 84,09 Anfangsgewicht im Mittelwert auf 207,50 kg gestiegen. Jedes der behandelten Tiere hat demnach in 7 Monaten durchschnittlich 123,41 kg zugenommen; die Futterverwertung betrug im Durchschnitt 18,68 %.

Aus Abb. 33. ist die monatliche Gewichtszunahme der behandelten und unbehandelten Tiere der Reihe „B“ zu ersehen.

Während das Körpergewicht der (unbehandelten) Kontrolltiere in den 7 Monaten im Mittelwert um 103,58 kg je Tier gestiegen ist, stieg das Körpergewicht der behandelten Tiere in derselben Zeit und bei nahezu derselben Futtermenge im Mittelwert um 123,41 kg; die letzteren nahmen daher durchschnittlich um 19,83 mehr zu als die gleichaltrigen und gleichartigen Geschwistertiere. Die Futterverwertung betrug bei den Kontrolltieren 15,46 %, bei den behandelten Tieren 18,68 % im Durchschnitt, also um 3,22 % mehr als bei den Kontrollen.

Bei den Kontrollen beträgt die durchschnittliche Gewichtszunahme (103,58 kg) 123,22 % des Anfangsgewichtes (84,06 kg), bei den behandelten hingegen 146,81 % des Anfangsgewichtes, also um 23,59 % mehr als bei den Kontrollen. Die durchschnittliche Gewichtszunahme der behandelten Tiere beträgt um 19,14 % mehr als jene der Kontrolltiere. Die behandelten Schweine der Reihe „B“ erreichten um einen Monat früher dasselbe Gewicht wie die Kontrollen.

Beide Versuchsreihen zeigen, daß sich die Gewichtszunahme der Schweine durch die Behandlung mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  wesentlich steigern

lasse. Die durch unser Verfahren erzielte Gewichtszunahme beträgt je Schwein um etwa 20—22 kg mehr als bei den unbehandelten Tieren. Die tatsächlich erreichbare Erhöhung an Gewichtszunahme kann natürlich mehr oder weniger als diese Durchschnittszahl betragen. Da aber — wie oben erwähnt — die Nummerierung der einzelnen Schweine nicht möglich war, können wir die Schwankungen nicht genauer bestimmen. Da die Zahl der behandelten und unbehandelten Schweine beider Versuchsreihen genügend groß ist und da

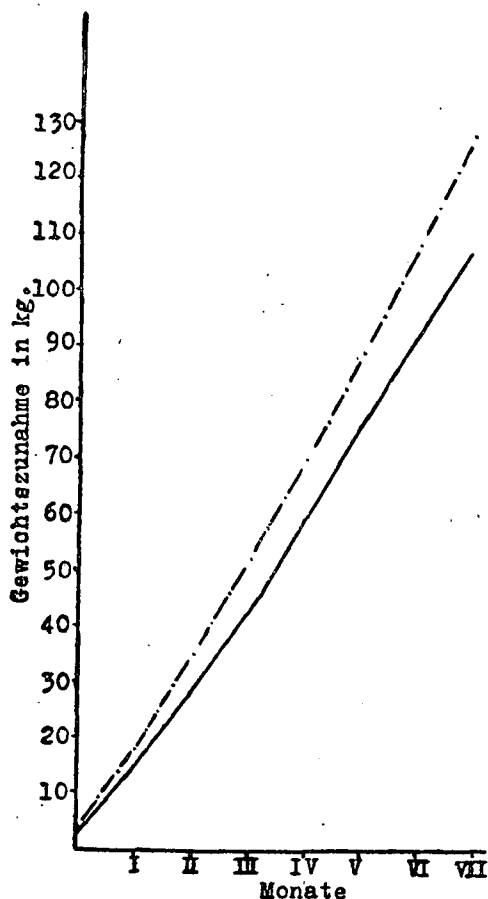


Abb. 33. Gang der Gewichtszunahme der behandelten (— · — · —) und unbehandelten Kontrolltiere (:—:—:) der Reihe „B“. Mittelwert; Dauer der Behandlung und Mästung 7 Monate.

das Plus an Gewichtszunahme der behandelten Tiere bei beiden Versuchsreihen ziemlich übereinstimmt, darf angenommen werden, daß die Erhöhung der Gewichtszunahme der Behandlung zuzuschreiben ist.

Zu dieser Behauptung sehen wir uns durch unsere früher besprochenen Ergebnisse an Kaninchen und Gänsen berechtigt, die wir auf Grund der statistischen Berechnung als signifikant ansprechen dürfen und mit denen die an Schweinen erzielten Ergeb-

nisse in jeder Beziehung übereinstimmen. Während der 7 Monate dauernden Mästung erreichten die behandelten Tiere 4—5 Wochen früher dasselbe Gewicht wie die Kontrolltiere.

Mit Hilfe unseres Verfahrens ist demnach in derselben Zeit eine stärkere Gewichtszunahme zu erreichen oder aber die Mästungsdauer läßt sich wesentlich verkürzen. Im ersteren Fall ist eine wesentlich stärkere Fettproduktion zu erreichen, im letzteren Fall kann man eine wesentliche Futtermenge ersparen. In beiden Fällen ist ein wesentlicher wirtschaftlicher Vorteil zu erzielen.

### *Zusammenfassung.*

Bei den an Schweinen ausgeführten Versuchen (Reihe A und B) wurden folgende Ergebnisse erreicht.

1. Die Kontrolltiere der Versuchsreihe „A“ nahmen in 7 Monaten der Mästung durchschnittlich je 98 kg, die behandelten Schweine derselben Reihe 120,45 kg zu. Bei Versuchsreihe „B“ entspricht diesen Werten 103,58 bzw. 123,41 kg. Die behandelten Schweine der Reihe „A“ nahmen daher im Durchschnitt um 22,65 kg, jene der Reihe „B“ um 19,83 kg mehr zu als die entsprechenden Kontrolltiere.

2. Von dem verbrauchten Futter (620,80 kg) wurden durch die Kontrolltiere der Reihe „A“ in 7 Monaten 15,78 %, durch die behandelten Schweine derselben Reihe von den verbrauchten 614,30 kg Futter 19,26 % zur Gewichtszunahme verwertet. Bei Versuchsreihe „B“ betragen diese Werte bei den Kontrollen (669,93 kg Futter) 15,46 %, bei den behandelten Tieren (659,82 kg) 18,68 %. Die Futterwertung war demnach bei Reihe „A“ um 3,48 %, bei Reihe „B“ um 3,22 % größer als bei den Kontrolltieren.

3. Erhöhung des Anfangsgewichtes. Kontrollen der Reihe „A“ um 188,46 %, behandelte Tiere um 238,86 %. Reihe „B“ Kontrollen um 123,22 %, behandelte Tiere um 146,81 %. Im Vergleich zum Anfangsgewicht nahmen demnach die behandelten Tiere der Reihe „A“ um 50,40 %, jene der Reihe „B“ um 23,59 % mehr zu als die entsprechenden Kontrolltiere.

4. Die Schweine der Reihe „A“ nahmen um 22,90 %, jene der Reihe „B“ um 19,14 % mehr zu als die entsprechenden Kontrolltiere.

5. Die Ergebnisse zeigen, daß bei gleicher Mästungszeit durch die angewendete Behandlung bei den Schweinen mit geringerem Anfangsgewicht in absolutem und relativem Sinn stärkere Gewichtszunahme zu erreichen ist als bei den Schweinen mit höherem Anfangsgewicht.

6. Im Rahmen beider Versuchsreihen erreichten die Tiere schon in 6 Monaten dasselbe Gewicht wie die Kontrollen in 7 Monaten.

7. Mit Hilfe der Behandlung kann man entweder die Gewichtszunahme der Schweine steigern oder die Mästungszeit abkürzen. Im ersteren Fall wird die Fettproduktion gesteigert, im letzteren Futter gespart. Durch die Behandlung ist demnach ein großer wirtschaftlicher Vorteil zu erzielen.

### 38. Verteilung der Gewichtszunahme auf die einzelnen Gewebearten.

Anläßlich unserer Kaninchenversuche konnten wir zeigen, daß die Gewichtszunahme der mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  behandelten Tiere stets größer ist als das Gewicht des nachweisbaren Fettgewebes. Dieser Befund bewies auf Grund der entsprechenden Kontrolluntersuchungen, daß infolge der Behandlung nicht nur das Fettgewebe sondern auch andere Gewebe stärker zunehmen als unter normalen Verhältnissen. Der nachweisbare Unterschied zwischen der allgemeinen Gewichtszunahme und dem Fettgewicht ist u. E. in erster Linie der Zunahme der Muskelmasse zuzuschreiben. Zu dieser Ansicht sahen wir uns durch die Ergebnisse berechtigt, welche zeigten, daß der Glykogengehalt der Muskulatur bei Kaninchen mit hypertrophischer Nebenniere wesentlich größer ist als normalerweise, wobei neben der Verstärkung des Nährwertes auch mit der Gewichtszunahme der Muskeln zu rechnen ist. Wir wollen daher einige Gewichte der zu den Versuchen verwendeten Schweine angeben, da diese Befunde zeigen, daß die Gewichtszunahme der sonstigen Gewebearten hauptsächlich der Vermehrung des Muskelgewebes (Fleisch) zuzuschreiben ist.

Die zu den Versuchen verwendeten Schweine wurden nach der Mästung im städtischen Schlachthaus geschlachtet und verarbeitet. Die behandelten und unbehandelten (Kontroll-) Tiere je einer Versuchsreihe wurden am selben Tag geschlachtet. Die Tiere wurden durch den elektrischen Strom betäubt und dann in der gewohnten Weise geschlachtet. Die Haut des Rumpfes zog man zur Weiterverarbeitung mit dem Fell ab; die Haut des Kopfes und der Extremitäten wurde nur vom Fell befreit und in situ belassen. Die auf diese Weise vorbereiteten Schweine ließ man an einem eisernen Haken hängen, entfernte die Eingeweide und teilte sie entlang der Wirbelsäule in zwei Teile. Das abdominale und subkutane Fett wurde bald gewogen, das Fleisch erst 20 Stunden später. Die Gewichtsbestimmungen der behandelten und unbehandelten Schweine der Reihe „A“ sind aus Tab. 38. zu ersehen.

Zu Tabelle 38.: Reihe A, *Kontrolltiere*: Fleischgewicht der 56 Schweine insgesamt 2398, d. s. 42,82 kg je Tier und 28,54 % des lebenden sowie 33,49 % des toten Gewichtes. Das Fleischgewicht der 49 *behandelten* Tiere dieser Reihe beträgt 2254 kg, d. s. 46,0 kg je Tier, 26,93 % lebendes sowie 30,94 % totes Gewicht. Das Fleischgewicht je eines behandelten Tieres beträgt demnach 3,18 kg d. s. 7,42 % mehr als das der Kontrolltiere gleichen Anfangsgewichtes. Das Fleischgewicht der behandelten Tiere dieser Reihe nimmt demnach stärker zu als jenes der unbehandelten Tiere. Diese Ergebnisse stimmen daher mit den bei Kaninchen gefundenen Ergebnissen vollkommen überein. Das Verhältnis des Fleischgewichtes zum Körpergewicht war bei den behandelten Tieren lebend um 1,61 %, tot um 2,55 % geringer als bei den unbehandelten Kontrollen. Welches besagt, daß die behandelten Tiere mehr Fettgewebe enthalten als die unbehandelten. Das beweisen auch die folgenden Angaben.

Das Gewicht des *Fettgewebes*, d. h. des „weißen Guts“ (Schmalz, Speck, Darmfett), der 56 Kontrolltiere beträgt insgesamt

4491 kg, d. s. durchschnittlich 80,21 kg je Tier, 53,47 % des lebenden und 62,74 % des toten Körpergewichtes. Das Gewicht des Fettgewebes der 49 behandelten Schweine beträgt insgesamt 4619 kg, d. s. 98,31 je Tier, 57,57 % des lebenden und 66,05 % des toten Körpergewichtes. Das durchschnittliche Gewicht des Fettgewebes der behandelten Tiere beträgt demnach um 18,10 kg mehr als jenes der Kontrolltiere was im Mittelwert ein um 22,56 % höheres Fettgewicht bedeutet als bei den Kontrollen. Im Verhältnis zum Lebendgewicht besteht demnach ein Plus von 4,10 % und zum Gewicht nach dem Schlachten ein Plus von 4,31 % bei den behandelten Tieren im Vergleich zu den Kontrollen.

Tabelle 38.

*Gewichtsverteilung der verschiedenen Gewebearten  
der unbehandelten (Kontroll-) und der mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$   
behandelten Schweine. Serie „A“.*

Gewebearten	Kontrollschweine		Behandelte Schweine		Unterschiede der Durchschnittsgewichte
	Gesamtgewicht kg	Durchschnittsgewicht kg	Gesamtgewicht kg	Durchschnittsgewicht kg	
Fleisch (Muskel)	2398	42.82	2254.—	46.—	3.18
Fettwaren	4491	80.21	4619.—	98.31	18.10
Eingeweide	214	4.80	173.—	4.52	0.28
Gewicht lebend	8400	150.—	8270.—	170.75	20.75
Gewicht nach dem Schlachten (Fleisch, Innenorgane, Fettwaren)	7103	127.83	7046.—	148.83	21.00
Gewichtsverlust (Gewicht-Unterschied zwischen lebenden und geschlachteten Schweinen.)	1297	22.17	1224.—	21.92	0.25

Das Gewicht des Fettgewebes ist somit bei den behandelten Tieren in absoluter und relativer Hinsicht höher als bei den unbehandelten. Die durch die Behandlung entstandene Erhöhung an Gewichtszunahme (22,65 %) ist in erster Linie der Vermehrung des Fettgewebes zuzuschreiben, während die Vermehrung des Muskelgewebes erst in zweiter Linie in Betracht kommt.

Das Gewicht der *Eingeweide* (Lunge, Herz, Zunge, Leber, Milz, Nieren, Pankreas) der 56 Kontrolltiere beträgt 214 kg, d. s. im Durchschnitt 4,80 kg je Tier, 3,20 % des lebenden und 3,75 % des toten Gewichtes. Das Gesamtgewicht der Eingeweide der 49 behandelten Tiere beträgt 173 kg, d. s. durchschnittlich 4,52 kg je Tier, 2,65 % des lebenden und 3,03 % des toten Gewichtes. Diesbezüglich besteht also zwischen behandelten und unbehandelten Tieren nur ein geringer Unterschied.

Das gemeinsame Gewicht der einzelnen Gewebearten (Muskeln, Fett, Eingeweide) beträgt bei den geschlachteten und gereinigten 56 Kontrolltieren insgesamt 7103 kg, d. s. 127,83 kg je Tier. Subtrahiert man diese Werte von dem entsprechenden Lebendge-



wicht — insgesamt 8400 kg, 150 kg je Tier — dann zeigt sich, daß der Gewichtsverlust der 56 Kontrolltiere durch das Schlachten (Blut, Haut, Magen, Darm usw.) zusammen 1297 kg, d. s. 22,17 je Tier beträgt. D. s. 14,78 % des lebenden und 17,34 % des toten Gewichtes.

Das Gesamtgewicht der 49 behandelten Schweine beträgt nach dem Schlachten (Fleisch, Fett, Eingeweide) insgesamt 7046 kg, d. s. 148,83 kg durchschnittlich je Schwein. Hier beträgt der Gewichtsverlust — ebenso berechnet wie bei den Kontrollen — zusammen 1224 kg, d. s. 21,92 kg je Tier. Dieser Gewichtsverlust entspricht 14,72 % des toten bzw. 12,83 % des lebenden Gewichtes. Der Gewichtsverlust der Kontrolltiere (22,17 kg) und jener der behandelten Tiere (21,92 kg) stimmt somit nahezu überein. In relativer Hinsicht ist aber der Gewichtsverlust bei den behandelten Tieren nennenswert geringer als bei den Kontrollen; d. h., im Vergleich zum lebenden Gewicht um 1,95 % und im Vergleich zum toten Gewicht um 2,62 % weniger als bei den Kontrollen.

Zwischen dem Lebendgewicht der Kontrollen und der behandelten Tiere ist ein Unterschied von 20,75 kg, nach dem Schlachten festzustellen, ist der Unterschied 21,00 kg zugunsten der behandelten Tiere.

Diese scheinbare Differenz von  $\frac{1}{4}$  kg ergibt sich aus dem Umstand daß die behandelten Tiere um  $\frac{1}{4}$  kg weniger an Gewichtsverlust aufwiesen nach dem Schlachten als die Kontrolltiere.

In Bezug auf die Gewebearten der behandelten und unbehandelten Tiere der Versuchsreihe „B“ erhielten wir ähnliche Ergebnisse und müssen daher nicht auf die Einzelheiten eingehen.

Wir fassen das bisher Gesagte zusammen und können behaupten, daß das Plus an Gewichtszunahme der behandelten Schweine in erster Linie der bedeutenden Vermehrung des Fettgewebes also der echten Gewichtszunahme zuzuschreiben ist. Daneben spielt auch die Vermehrung des Muskelgewebes im Vergleich zu den Kontrolltieren eine gewisse Rolle.

### **39. Wassergehalt des Fett- und Muskelgewebes der mit $\text{NH}_4\text{Cl}$ behandelten und der unbehandelten Tiere.**

Man muß fragen, ob das erhöhte Gewicht des Fett- und Muskelgewebes der mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  gemästeten Schweine auf der Fettvermehrung oder der Vermehrung des Muskelgewebes beruhe oder aber auf den erhöhten Wassergehalt dieser Gewebe zurückzuführen ist. Diese Frage wird durch die sog. Schmelzungsergebnisse des Fettgewebes der behandelten und unbehandelten Tiere der Reihe „A“, ferner noch durch die Bestimmungen des trockenen Stoffes und Wassergehaltes der Muskulatur beantwortet.

Das Auslassen des Fettgewebes wurde durch den offenen Kessel der Metzgervereinigung am Städtischen Schlachthaus bewerkstelligt. Das amtliche Zeugnis der Vereinigung besagt:

Aus 4619 kg Fettgewebe der 49 behandelten Schweine wurden 3950 kg Fett und 185 kg gepreßte Grammeln, aus 4491 kg Fettgewebe der 56 unbehandelten Schweine wurden 3835 kg Fett und 180 kg gepreßte Grammeln gewonnen.

Das Auslassen des Fettgewebes führte zu dem Ergebnis, daß wir sowohl bei den behandelten wie auch bei den unbehandelten Tieren 85,5 % Fett und 4 % gepreßte Grammeln erhielten. Der Wassergehalt betrug demnach in beiden Fällen 10,5 %.

Diese Ergebnisse beweisen, daß zwischen dem Fettgewebe der behandelten und jenem der unbehandelten Tiere in Bezug auf die Zusammensetzung des Fettgewebes kein Unterschied besteht. Kopf, Hals, Gesäß und Beine gelangten mit der Haut zum Auslassen, an den übrigen Stellen wurde die Haut vor demselben entfernt. Die Gewichtszunahme des Fettgewebes der behandelten Tiere wurde demnach nicht etwa durch erhöhten Wassergehalt des Fettes verursacht, sondern ist die Folge der Zunahme des Gewichtes der Fettgewebe. Es handelt sich also um eine echte Gewichtszunahme.

Die Trockensubstanz des Muskelgewebes wurde an je 10 g der Oberschenkelmuskulatur der behandelten und unbehandelten Tiere auf die gewohnte Weise ausgeführt: nach Zerschneiden des Muskelgewebes in kleine Stückchen wurden diese im Thermostat bei 105 C° bis zur Erreichung des Gleichgewichtes gehalten.

Das Gewicht der Trockensubstanz von 10 g Muskelgewebe der Kontrolltiere beträgt 2,598—2,655 g, im Mittelwert 2,651 g, was 25,98—26,55 %, im Mittel 26,51 % Trockengehalt entspricht. Der Wassergehalt der Muskulatur der Kontrolltiere beträgt demnach 73,45—74,02 %, im Mittel 73,49 %.

Trockengehalt von 10 g Muskelgewebe der behandelten Schweine = 2,683—2,804 g, im Mittel 2,760, d. s. 26,83—28,04 %, im Mittel 27,60 %. Der Wassergehalt des Muskelgewebes der behandelten Schweine beträgt demnach 71,96—73,17 % im Mittel 72,40 %.

Der Wassergehalt des Muskelgewebes der behandelten Tiere ist somit um 1,09 % geringer, die Trockensubstanz um ebenso viel größer als bei den entsprechenden Kontrolltieren. Das bedeutet, daß die durch die Behandlung zustande gekommene Gewichtszunahme zum Teil der Zunahme der Trockensubstanz auf Kosten des Wassergehaltes zuzuschreiben ist; dieses stimmt mit den bei Gänsen gefundenen Ergebnissen überein. Da der Glykogenehalt des Muskelgewebes der Kaninchen mit hypertrophischen Nebennieren erhöht war, darf man annehmen, daß die Vermehrung des Glykogenehaltes auch bei den behandelten Schweinen eintraf; die Vermehrung der Trockensubstanz ist teils auf diesen Faktor zurückzuführen. Nicht auszuschließen ist zugleich auch die Vermehrung des Eiweißgehaltes der Muskulatur, was jedoch weitere Untersuchungen klären sollen.

Man darf demnach feststellen, daß die Gewichtszunahme der mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  behandelten Schweine nicht durch die Erhöhung des Wassergehaltes sondern durch die Fettvermehrung des Fettgewebes, d. h. also durch echte Gewichtszunahme (Fettvermehrung) und zum geringeren Teil durch die Vermehrung des Fleisches zustande gekommen ist.

## 40. Nebennierenhypertrophie der mit $\text{NH}_4\text{Cl}$ behandelten Schweine.

Anläßlich unserer an Kaninchen ausgeführten Untersuchungen konnten wir zeigen, daß die Tiere durch die Behandlung mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  zunehmen und daß es zur Hypertrophie und Hyperfunktion der Nebenniere kommt. Das Mehr an Gewichtszunahme bei den Versuchstieren wurde daher der gesteigerten Funktion der NNR zugeschrieben. Diese Auffassung ist in jeder Beziehung mit den Angaben des Schrifttums über die Funktion der NNR in Einklang zu bringen. Unsere an Schweinen ausgeführten Versuche führten auch zu dem Ergebnis, daß an diesen Tieren durch die Behandlung mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sich eine wesentlich stärkere Gewichtszunahme eingestellt hat als ohne Behandlung. Um die die Gewichtszunahme fördernde Wirkung der Nebennieren zu klären war es angezeigt, das Gewicht und den histologischen Bau der Nebennieren bei den behandelten und unbehandelten Tieren zu untersuchen und die Ergebnisse miteinander zu vergleichen. Die histologische Untersuchung der Nebennieren war auch unerläßlich, um die Wirkung der angewendeten Dosen an den Nebennieren der Schweine unmittelbar prüfen zu können.

Sogleich nach der Tötung und Verarbeitung der Schweine wurden daher die Nebennieren der behandelten und unbehandelten Tiere im frischen Zustand gewogen. Zur histologischen Untersuchung entnahmen wir zahlreichen Nebennieren Stückchen und fixierten dieselben in 4 % Formalinlösung. Nach dem Fixieren stellten wir einerseits Gefrierschnitte her, die nach der Färbung mit Sudan III und Eisenhämatoxylin auf Objektträgern mit Glyceringelatine abgedeckt wurden, andererseits bereiteten wir Schnitte mit Paraffin-Einbettung und färbten diese mit Hämatoxylin-Eosin bzw. nach van Gieson. Außerdem untersuchten wir noch ungefärbte Gefrierschnitte im Polarisationslicht, um auf diese Weise die Menge der Lipide mit doppelter Lichtbrechung zu bestimmen. Die Nebennieren der behandelten Tiere waren im allgemeinen länger und breiter als die Nebennieren der Kontrollen. Besonders fielen folgende Unterschiede auf: Nebennieren der Kontrollen dünner, flacher, insbesondere an den Rändern und dunkel bräunlichrot gefärbt, Nebennieren der behandelten Tiere an den Rändern dicker und abgerundet sowie von heller gelbbraunlicher Farbe. Auf der Schnittfläche erschien die NNR der behandelten Tiere breiter als jene der Kontrolltiere. Die Größenunterschiede sind auf den Abbildungen 34. und 35. deutlich zu sehen.

### *Gewicht der Nebennieren.*

Versuchsreihe „A“, 56 Kontrolltiere, beide Nebennieren: 3,80—8 g, Mittelwert: 6,32 g, mittlerer Fehler  $\pm 0,17$ . Sämtliche Nebennieren der 56 Kontrolltiere 354,27 g. 49 behandelte Schweine, beide Nebennieren: 7,00—11,50 g, Mittelwert: 8,75 g, mittlerer Fehler  $\pm 0,15$ . Sämtliche Nebennieren der 49 behandelten Tiere 427,36 g.

Versuchsreihe „B“, 85 Kontrolltiere, beide Nebennieren: 4—9,50 g, Mittelwert: 6,85 g, mittlerer Fehler:  $\pm 0,16$ . Sämtliche 85 Nebennieren zusammen: 585,74 g. 83 behandelte Tiere, beide Neben-

nieren 7,20—11,15 g, Mittelwert: 8,97 g, mittlerer Fehler  $\pm 0,18$ . Sämtliche Nebennieren der 83 behandelten Tiere zusammen: 744,25 g.

Aus diesen Angaben ist zu ersehen, daß die Nebennieren der behandelten Tiere wesentlich schwerer sind als die Nebennieren der entsprechenden Kontrollen. Der Unterschied zwischen den Nebennieren der behandelten und Kontrolltiere ist nach der statistischen Berechnung nach Pütter entschieden als signifikant anzusprechen (Reihe „A“,  $k = 11,04$ , „B“,  $k = 9,17$ ).

Die Berechnungen zeigen, daß das mittlere Gewicht der Nebennieren der behandelten Tiere bei „A“ um 38,45 %, bei „B“ um 30,76 % größer ist als das Gewicht der Nebennieren der entsprechenden Kontrolltiere.

**Histologischer Befund.** In der Zona glomerulosa der Nebennieren der Kontrolltiere konnten wir niemals Lipoidgranulen finden und auch die Zellen der Zona fasciculata waren in den meisten Fällen lipoidfrei; in vereinzelten Fällen fanden sich in den tiefer liegenden Zellen dieser Schicht wenig pulverförmige Lipoidkörnchen. In den Zellen der Zona reticularis konnte in den meisten Fällen nur wenig Lipoid nachgewiesen werden, u. zw. in Form kleinerer Körnchen, in den der Marksubstanz benachbarten Zellen war aber das Lipoid schon in größeren Mengen zu finden. In der Zona glomerulosa und reticularis der Nebennieren zahlreicher Kontrolltiere fanden sich zwischen den Reihen der NNR-Zellen breitere bindegewebige Leisten. In der Zona reticularis der im polarisierten Licht untersuchten normalen NNR fanden sich verhältnismäßig wenig kleine (Cholesterinfett-) Körnchen mit doppelter Lichtbrechung.

Alle drei Schichten der Nebennieren der *behandelten* Tiere sind breiter, hauptsächlich die Zona fasciculata und die Zona reticularis. Die Zellkerne der Zona glomerulosa sind groß und chromatinreich (dunkel gefärbt), im Zellkörper derselben konnte Lipoid im allgemeinen nicht nachgewiesen werden, dagegen fand sich in wenigen Fällen in geringer Menge in den der Zona fasciculata benachbarten Zellen pulverförmig feines oder aus kleinen Tropfen bestehendes Lipoid. In der Zona glomerulosa der Nebenniere vieler behandelter Schweine waren zahlreiche kleinere oder größere adenomatöse Herde zu sehen; in einzelnen von diesen befand sich viel Lipoid. In der Nebenniere einzelner (unbehandelter) Kontrolltiere waren 1—2 ähnliche Adenome zu finden, die Zahl und Größe derselben war jedoch gering und sie enthielten kein Lipoid. In mehreren Nebennieren behandelter Schweine stehen die Zellreihen der Zona glomerulosa nicht normal zur Oberfläche wie unter normalen Verhältnissen, sondern in schräger Richtung, aber miteinander parallel. In manchen Fällen ist diese Schrägstellung so stark, daß die Zellreihen fast parallel zur Oberfläche liegen. Diese Erscheinung ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß diese Schichten bei der Verbreiterung der mittleren und inneren Schicht der Rinde die Zona glomerulosa sozusagen an die aus fibrösem Bindegewebe bestehende und daher ziemlich widerstandsfähige Kapsel gedrängt haben. In mehreren derartigen Fällen sind aus der Kapsel der Nebenniere schmalere oder breitere bindegewebige Leisten in die Zona glomerulosa gedrungen, deren Drüsenzellenreihen etwas auseinander gedrängt wurden. Die *Zona fasciculata* war etwas breiter als normalerweise, die Zellen wa-

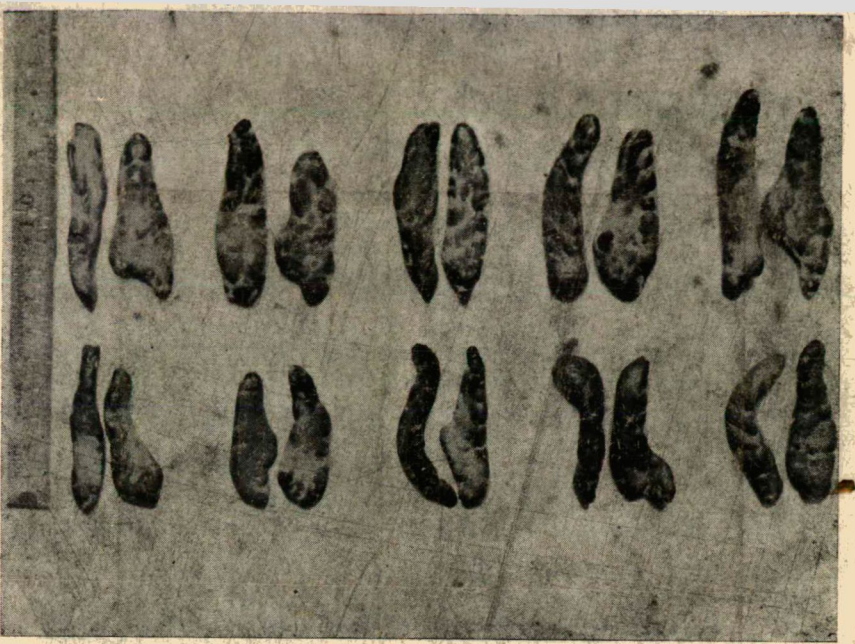


Abb. 34. In der oberen Reihe die hypertrophischen Nebennieren der behandelten Schweine der Reihe „B“ (Gewicht: 10.30; 9.45; 9.80; 10.0 und 10.60 g), in der unteren Reihe die normalen Nebennieren der unbehandelten Kontrolltiere (Gewicht: 6.25, 6.65, 7.10, 7.50 und 7.65 g). Die hypertrophischen Nebennieren der oberen Reihe sind größer, massiger und an der Oberfläche stark uneben, die Nebennieren der Kontrolltiere sind kleiner, an der Oberfläche glatt oder bloß ganz schwach uneben.



Abb. 35. In der oberen Reihe die hypertrophischen Nebennieren der Schweine der Reihe „B“, in der unteren Reihe die normalen Nebennieren der entsprechenden Kontrolltiere. Querschnitt. In den hypertrophischen Nebennieren ist in erster Linie die Rinde verbreitert und an der Grenze zwischen Rinde und Mark ein gelblicher, lipoidreicher Streif deutlich zu sehen, der der Zona reticularis entspricht.



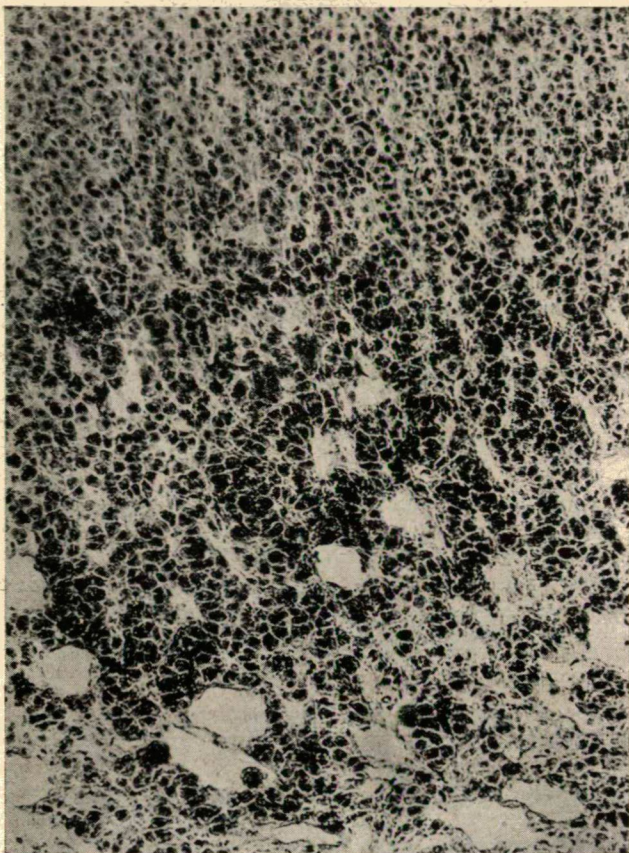


Abb. 36. Normales histologisches Bild der Nebenniere eines gemästeten unbehandelten Kontrollschweines bei schwacher Vergrößerung. Gefrierschnitt, Färbung: Sudan III.-Eisenhämatoxylin. In den Zellen der äußeren Schicht der Zona reticularis und der inneren Schicht der Zona fasciculata Lipoidkörnchen in mittlerer Menge (dunkel gefärbte Zellen). In den oberflächlicheren Zellen der Z. fasciculata und in den inneren Zellen der Zona reticularis kein oder bloß sehr wenig Lipoid. Die Spalten der gitterförmigen Struktur der Zona reticularis sind breit und deutlich sichtbar.



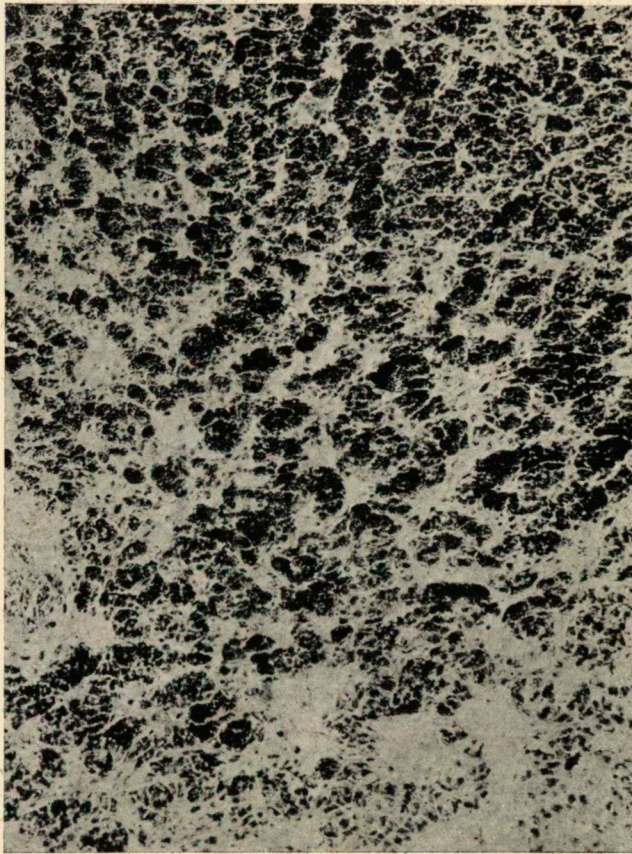


Abb. 37. Das histologische Bild der hypertrophischen Nebenniere eines mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  behandelten gemästeten Schweines (schwache Vergrößerung: Obj.: 10, Homal: 20, Auszug: 40). Gefrierschnitt, Färbung: Sudan III.—Eisenhämatoxylin. Die Zellen der Zona reticularis sind mit viel und großen Lipoidkörnern gefüllt und dadurch vergrößert. Die Gewebespalte der Zona reticul. sind infolge der Zellvergrößerung klein, flach, schmal oder unsichtbar.



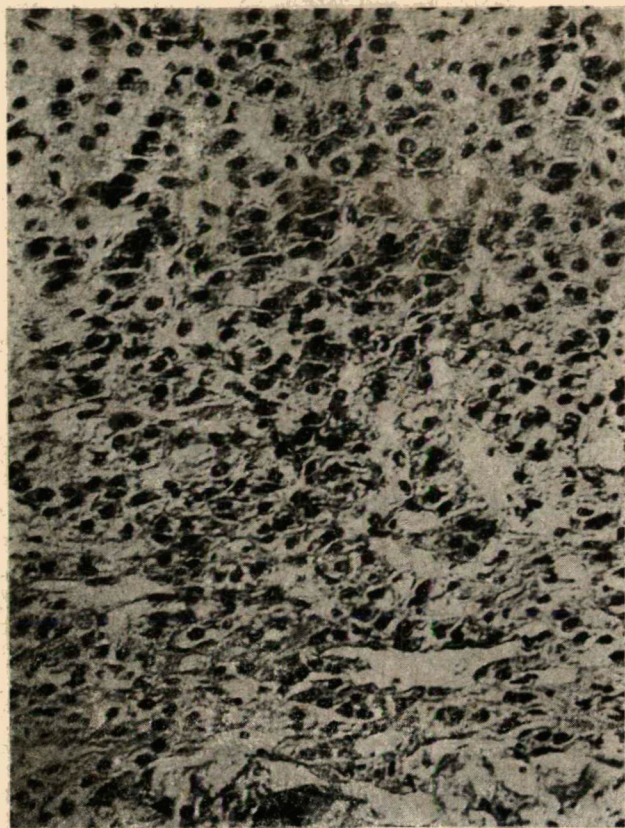


Abb. 38. Normales histologisches Bild der Nebenniere eines Mast-Kontrollschweines an der Grenze der Zona reticularis und Z. fasciculata. Paraffineinbettung, Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Starke Vergrößerung. (Obj. 10, Homal: 20, Auszug 80). In den Zellen der Zona fasciculata und Z. reticularis entweder keine oder bloß sehr wenig kleine Vakuolen an der Stelle der gelösten Lipoidkörnchen, die Zellen sind normal groß, die Kerne liegen in der Mitte des Zellkörpers.



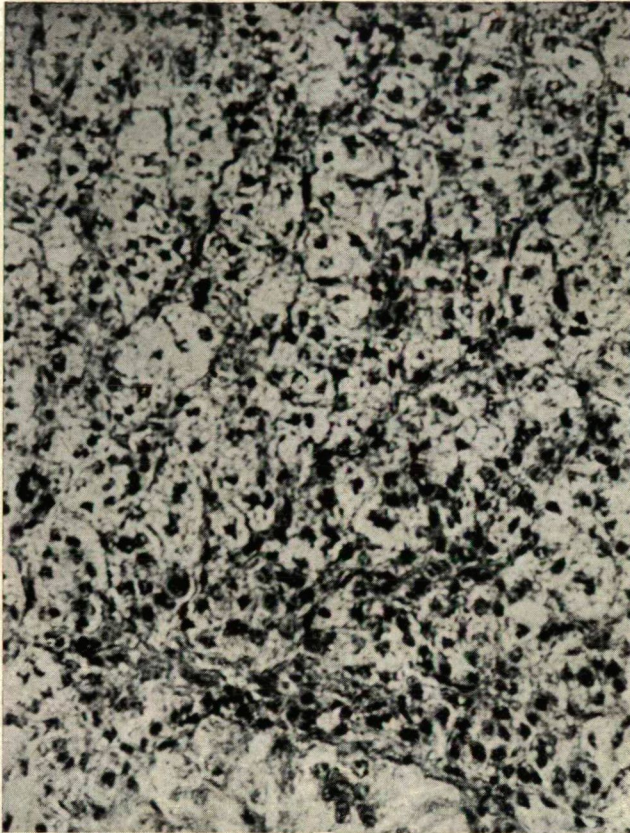


Abb. 39. Histologisches Bild der Zona reticularis der hypertrophischen Nebenniere eines mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  behandelten gemästeten Schweines. Paraffineinbettung, Hämatoxylin-Eosin Färbung, starke Vergrößerung (wie auf Abb. 38). Die Zellen der Z. reticul. sind vergrößert, das Protoplasma ist hell, infolge Lösung der Lipide schaumartige Struktur, Zellkerne durch die vermehrten Lipide nach der Seite gedrängt. Mehr zweikernige Zellen. Die Gewebespalte der Z. reticularis sind verschwunden.

ren groß, normal, deutlich gefärbt; die Zellkerne zeigten sich chromatinreich. In dieser Schicht waren mehrere zweikernige Rindenzellen zu sehen. In den Zellen der Zona fasciculata waren in überwiegender Mehrzahl der Fälle Lipoidkörnchen zu sehen, es gab aber auch viel Fälle, wo insbesondere in den der äußeren Schicht benachbarten Zellen der Zona fasciculata keine Lipoidkörnchen zu sehen waren, dagegen aber in der tiefer gelegenen Schicht. Die Lipoidkörnchen der Zona fasciculata sind verschieden an Größe aber verhältnismäßig klein; ihre Größe nimmt in der Richtung nach der Zona fasciculata allmählich zu. Im Vergleich zu den beiden vorigen Zonen ist der *Lipoidreichtum* der *Zona reticularis* auffallend. In den Zellen dieser Zone wird in der Nebenniere fast eines jeden behandelten Schweines sehr viel Lipid gespeichert, so daß ein schmalerer oder breiterer gelblicher Rand an dieser Stelle schon makroskopisch zu sehen war. Dieser makroskopisch sichtbare Streifen umgab nach der Färbung mit Sudan III-Eisenhämatoxylin die Marksubstanz als dunkelorange-roter Ring. Durch viel grobkörniges oder in der Form grober Schollen auftretendes Lipid werden die Zellen der Zona reticularis gedunsen, an vielen Stellen werden die Zellkerne an die Seite gepreßt oder exzentrisch verlagert. Die Zellkerne sind jedoch normal und chromatinreich. Auch in dieser Schicht sind viel zweikernige Zellen zu sehen. Die Lipoidtropfen der Zona reticularis sind in mehreren Fällen miteinander verschmolzen und meist dunkelorange-gelb (Sudan III) mitunter braunrötlich gefärbt. Die Gefäße der Zona reticularis sind hyperämisch, in ihrem Lumen finden sich viel kleinere oder größere Lipoidkörnchen und mit Lipoidkörnchen beladene granulierte Zellen, Mono- und Leukozyten (Lipoidabbau).

Eine der letzteren ähnliche Erscheinung war auch öfter in den Venen der Marksubstanz zu sehen. Zu betonen ist hier, daß in den Nebennieren der mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  behandelten Tiere niemals Entartungserscheinungen oder nekrotische Herde zu finden waren. Bei der Untersuchung im polarisierten Licht fanden wir in der Zona fasciculata der behandelten Schweine und noch mehr in den Zellen der Zona reticularis bedeutend mehr Lipid mit doppelter Lichtbrechung (Cholesterinfett) als in den Zellen derselben Schichten der Kontrolltiere.

Auf Grund des histologischen Befundes darf man demnach feststellen, daß die Vergrößerung der Nebennieren der mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  behandelten Schweine durch die Verbreiterung aller drei Schichten der Rindensubstanz, insbesondere der Zona fasciculata und Zona reticularis zustande kam, ähnlich wie wir es bei Kaninchen beobachten konnten. Die Verbreiterung dieser beiden Schichten der Rindensubstanz ist teils die Folge der Vermehrung und Vergrößerung der Rindenzellen, besonders aber die Folge der Vermehrung des Lipidgehaltes der Zellen der Rinde und vor allem der Zellen der Zona reticularis. Unter den Lipoiden fällt am stärksten die Vermehrung der Cholesterinfette auf. Bei den verwendeten Mengen von  $\text{NH}_4\text{Cl}$  waren in der Nebenniere weder Entartung noch Zerstörung zu beobachten. Auf Grund der angeführten Befunde gestattet der histologische Befund den Schluß, daß die Rindensubstanz der Nebenniere der mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  behandelten Tiere eine gesteigerte Funktion ausübt.

# 41. Gesteigerte Funktion der NNR der mit $\text{NH}_4\text{Cl}$ behandelten Schweine.

Unsere Versuche an Kaninchen ergaben, daß die durch Ammoniakbehandlung vergrößerten Nebennieren viel mehr Rindenwirkungsstoff besitzen. Die Rinde dieser Nebennieren übt somit eine wesentlich gesteigerte Funktion aus. Die Versuche an Schweinen zeigten ebenfalls, daß sich infolge der  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Behandlung Nebennierenhypertrophie einstellt. Infolge unserer Kaninchenversuche und nach den bisherigen Ergebnissen der Schweineversuche (Gewichtszunahme, Nebennierenhypertrophie, histologischer Zustand der Nebennieren usw.) durften wir annehmen, daß auch die hypertrophischen

Tabelle 39.

*Lebensdauer der infantilen, nebennierenlosen, mit dem Nebennierenrindenextrakt aus Kontrollschweinen der Serie „A“ behandelten weißen Mäuse.*

Lebensdauer nach der Nebennierenexstirpation	Unbehandelte (Kontroll-) Mäuse	Mit dem Rindenextrakt aus Kontrollschweinen der Serie „A“ behandelte Mäuse			
		Konzentration der Extrakte			
		0.30	0.45	0.67	1.00
1 Tag	—	—	—	—	—
2 Tage	2	—	—	—	—
3 Tage	2	1	—	—	—
4 Tage	1	1	—	—	—
5 Tage	—	—	1	—	—
6 Tage	—	1	2	1	—
7 Tage	—	1	—	1	1
verendet	5=100%	4=80%	3=60%	2=40%	1=20%
am Leben geblieben	0	1=20%	2=40%	3=60%	4=80%

schen Nebennieren der behandelten Schweine eine gesteigerte Funktion ausüben. Wenn diese Annahme auch berechtigt erscheint, so bedeutet sie noch keine Sicherheit. Diese ist nur auf Grund besonderer Untersuchungen zu gewinnen. Wir stellten daher aus den Nebennieren der behandelten und unbehandelten Tiere beiden Versuchsreihen nach SWINGLE und PFIFFNER — ebenso wie bei den Kaninchen — Rindenextrakte her und bestimmten die Wirkungskraft derselben (Rindenhormongehalt) nach BOMSKOV und BAHNSEN an infantilen, weißen, ihrer Nebennieren beraubten Mäusen (biologische Titrierung).

56 Kontrolltiere der Versuchsreihe „A“. Gewicht sämtlicher Nebennieren zusammen 354,27 g, davon wurden 320 g zur Herstellung des Rindenextraktes verwendet, der Rest (34,27 g) wurde zu histologischen Untersuchungen gebraucht. Aus der 320 g Nebennierenmasse gewannen wir 80 ccm eines wässrigen Rindenwirkungsstoffes. Ein ccm dieses wässrigen Extraktes enthielt soviel Rindenwirkungsstoff wie 4 gr. frische Schweinenebenniere. Aus dieser Originalstammlösung (No. 1) wird mit physiologischer Kochsalzlösung eine

sog. Stammlösung No II angefertigt, deren 1 ccm je 1 g Schweine-nebenniere entsprechendes Rindenhormon enthält. Aus der Stammlösung No. II fertigten wir mit physiologischer Kochsalzlösung 4 Lösungen an, die sich in Bezug auf ihre Verdünnung so zueinander verhalten wie 2:3. Die einzelnen Verdünnungen fertigten wir so an, daß wir 0,30—0,45—0,67 ccm der Stammlösung No. II mit physiologischer Kochsalzlösung auf je 1 ccm ergänzten. Die vierte Lösung entsprach — ohne weitere Verdünnung — der Stammlösung II, die demnach je ccm 1 g frischen Nebennieren entsprechendes Rindenhormon enthielt.

Den Wirkungsgrad des Rindenextraktes bestimmten wir wie bei den Kaninchenversuchen nach dem Verfahren von BOMSKOV und BAHSEN an infantilen weißen Mäusen, die in 5 Gruppen zu je 5 Tieren geteilt waren. Die Mitglieder von 4 Gruppen erhielten 7 Tage hindurch täglich zweimal (morgens und abends um 8 Uhr) je 0,125 ccm, also täglich 0,25 ccm NNR-Extrakt jeweils verschiedener Konzentration (0,30—0,45—0,67—1) in der Form subkutaner Injektionen unter die Haut des Oberschenkels. Die Mitglieder der 5. Gruppe erhielten keinerlei Behandlung und dienten als Kontrollen.

Aus unserer Untersuchung geht hervor, daß unter den ihrer Nebenniere beraubten aber unbehandelten Kontrollmäusen 2 am 2., 2 am 3. und 1 am 4. Tage verendeten; in 4 Tagen sind demnach alle 5 (= 100 %) Kontrollmäuse verendet.

Gruppe den mit der Verdünnung 0,30 behandelten Mäuse: 1 am 3., 1 am 4., 1 am 6. und 1 am 7. Tage verendet (= 80 %); am 8. Tage war nur eine Maus am Leben (= 40 %).

Behandlung mit der Verdünnung 0,45: 1 am 5., 2 am 6. Tage verendet (= 60 %), 2 noch am 8. Tage am Leben (= 40 %).

Behandlung mit der Verdünnung 0,67: 1 am 6 und 1 am 7. Tage verendet (= 40 %); am 8. Tage sind 3 Mäuse am Leben (= 60 %).

Von den mit der Konzentration 1,0 (= Stammlösung II) behandelten Tieren verendete nur eins (= 20 %) am 7. Tage. Am 8. Tage nach der Operation waren 4 (= 80 %) am Leben.

Da diese Ergebnisse zeigen, daß unter den Mäusen, welche mit dem Rindenextrakt der Kontrolltiere „A“ behandelt wurden, 80 % jener Tiere am Leben geblieben waren, die man mit der Lösung der Konzentration 1,0 behandelte, darf man sagen, daß in 0,25 ccm (= 1 Tagesdosis) der Stammlösung No. II. 1 corticodynamische Mäuseeinheit (CME) und in 1 ccm 4 CME vorhanden sind. Noch genauer wird das Ergebnis, wenn man auch die prozentuellen Werte der am Leben gebliebenen Tiere der anderen Gruppen beachtet und die entsprechenden Rechnungen ausführt. Auf Grund der entsprechenden Berechnungen erhält man nämlich folgende Gruppenwirkungswerte:

Konzentration	0,30 ... 20 %	überlebende Tiere ...	3,40 CME
„	0,45 ... 40 %	„ „	3,60 „
„	0,67 ... 60 %	„ „	3,80 „
„	1,00 ... 80 %	„ „	4,00 „

Der Mittelwert dieser Gruppenwirkungswerte beträgt 3,70 CME, den BOMSKOV und BAHSEN als „korrigierten Wirkungswert“ bezeichnen.

1 ccm der Stammlösung II des aus frischen Nebennieren der Kontrollschweine durch uns hergestellten Rindenextraktes enthält demnach 1 g Nebenniere entsprechenden Wirkungsstoff mit dem korrigierten Wirkungswert von 3,70 CME. Die Original-Stammlösung (No. I), deren jedes ccm 4 g frischer Nebenniere entsprechenden Rindenwirkungsstoff enthält, enthält demnach je ccm  $3,70 \times 4 = 14,80$  CME. In den 80 ccm Originalstammlösung, wo 320 g frischer Nebenniere entsprechender Wirkungsstoff zu finden ist, befinden sich somit  $14,80 \times 80 = 1184$  CME. Die insgesamt 354,27 g schweren Nebennieren der 56 Kontrolltiere enthalten demnach insgesamt 1310,80 CME.

Tabelle 40.

*Lebensdauer der infantilen, nebennierenlosen,  
mit dem Nebennierenrindenextrakt der NH<sub>4</sub>Cl-Schweine  
der Serie „A“ behandelten weißen Mäuse.*

Lebensdauer nach der Nebennieren- exstirpation	Unbehan- delte (Kontroll-) Mäuse	Mit dem Rindenextrakt der NH <sub>4</sub> Cl-Schweine der Serie „A“ behandelte Mäuse			
		Konzentration der Extrakte			
		0.13	0.20	0.30	0.45
1 Tag	—	—	—	—	—
2 Tage	1	—	—	—	—
3 Tage	2	—	—	—	—
4 Tage	2	—	—	—	—
5 Tage	—	1	1	—	—
6 Tage	—	—	—	—	—
7 Tage	—	1	—	—	—
verendet	5=100%	2=40%	1=20%	0	0
am Leben geblieben	0	3=60%	4=80%	5=100%	5=100%

Von den insgesamt 427,36 g schweren Nebennieren der 49 behandelten Schweine der Versuchsreihe „A“ wurden 27,36 g zu histologischen Untersuchungen verwendet; aus 400,0 g wurde auf dieselbe Weise Rindenextrakt hergestellt wie bei den Kontrolltieren. Aus den 400 g Nebennieren gewannen wir insgesamt 100 ccm einer wässrigen Stammlösung (No. I), die je ccm 4 g frischer, hypertrophischer Nebenniere entsprechenden Rindenwirkungsstoff enthält. Aus dieser Originalstammlösung stellten wir mit physiologischer Kochsalzlösung in der oben beschriebenen Weise eine Stammlösung No. II her, deren ccm je 1,0 g Nebenniere entsprechendes Rindenhormon enthielt.

Aus der Stammlösung No. II der behandelten Schweine der Versuchsreihe „A“ nahmen wir 0,13—0,20—0,30—0,45 ccm, ergänzten diese mit physiol. Kochsalzlösung auf je 1 ccm und behandelten mit den so hergestellten Verdünnungen — wie früher — 4 Gruppen zu je 5 der Nebennieren beraubten, 22—26 Tage alten, 9—9,5 g schweren, infantilen Mäusen. Jede Maus erhielt 7 Tage hindurch zweimal täglich stets zur selben Zeit 0,125 ccm, also täglich 0,25 ccm Rindenextrakt entsprechender Konzentration unter die Haut der Oberschenkel. 5 andere, ebenfalls



nebenkriemenlose infantile weiße Mäuse ähnlichen Alters und Gewichtes erhielten keinerlei Behandlung und dienten als Kontrolle.

Von den 5 unbehandelten (Kontroll-)Mäusen verendeten: eine 2 Tage, zwei 3 Tage und zwei 4 Tage nach der Operation, also waren 4 Tage nach der Operation alle 5 (= 100 %) Tiere verendet.

Behandlung mit der Konzentration 0,13 des Rindenextraktes: Von den 5 Mäusen verendeten eine 5. Tage und eine 7. Tage nach der Operation (= 40 %), während 3 Mäuse (= 60 %) am 8. Tage nach der Operation noch lebten.

Konzentration 0,20: es verendete nur eine Maus (= 20 %) 5 Tage nach der Operation, während 4 (= 80 %) am Leben blieben.

Bei der Behandlung mit den Konzentrationen 0,30 und 0,45 blieben alle Mäuse 8 Tage nach der Operation noch am Leben.

Da unter den Tieren, die mit der Konzentration 0,20 behandelt wurden, 80 % noch am 8. Tage nach der Operation am Leben waren, enthält die Tagesdosis dieses Rindenextraktes nach BOMSKOV und BAHNSEN, d. h. 0,25 ccm, 1 ME NNR-Hormon; 1 ccm dieses Rindenextraktes enthält daher 4 CME. Demnach sind in 1 ccm der Stammlösung II 4 : 0,20 = 20 CME vorhanden.

Berechnung des korrigierten Wirkungswertes bzw. der Gruppen-Wirkungswerte auf Grund der relativen Überlebenswerte.

Konzentration 0,13, überlebende Tiere	60 %	19,04 CME
„ 0,20 „	80 %	20,20 „
„ 0,30 „	100 %	21,40 „
Mittelwert: . . . . .		20,21 CME

Der mittlere Wirkungswert der einzelnen Gruppen, hier 20,21 CME, entspricht somit dem korrigierten Wirkungswert.

Aus diesen Angaben ist zu ersehen, daß 1 ccm der Stammlösung II des aus den Nebennieren der behandelten Schweine der Reihe „A“ hergestellten Rindenextraktes 1 g frischer hypertrophischer Nebenniere entspricht und 20,21 CME korrigierten Wirkungswertes enthält. Die Stammlösung I, wo in 1 ccm eine Rindenhormonmenge vorhanden ist, die 4 g hypertrophischer Nebenniere entspricht, enthält demnach je ccm  $20,21 \times 4 = 80,84$  CME, 100 ccm der Stammlösung I enthalten demnach  $80,84 \times 100 = 8084$  CME. Die 427,36 g schweren Nebennieren der 49 behandelten Schweine enthalten demnach zusammen 8636,95 CME.

Während 1 ccm der Stammlösung II der unbehandelten „A“-Kontrolltiere 1 g frischer Nebenniere entsprechend 3,70 CME korrigierten Wirkungswertes enthält, sind in 1 ccm der Stammlösung II der behandelten Schweine 1 g hypertrophischer Nebenniere entsprechend 20,21 CME korrigierten Wirkungswertes zu finden. In 1 g hypertrophischer Nebenniere der behandelten „A“-Schweine ist demnach  $(20,21 : 3,70 =)$  5,46 mal soviel (= 546 %) CME Rindenwirkungsstoff vorhanden wie in 1 g nicht hypertrophischer Nebenniere der Kontrolltiere.

Das durchschnittliche Gewicht (Mittelwert) der Nebennieren der Kontrolltiere der Reihe „A“ beträgt 6,32 g, jenes der behandelten Schweine 8,75 g. Der zwischen den beiden Nebennierenarten bestehende Unterschied, 2,43 g, bedeutet somit, daß sich die Neben-

nieren der behandelten Schweine um 38,45% vergrößert haben. Beachtet man nun auch diesen Grad der Hypertrophie, dann ergibt sich daraus, daß die Nebennieren der behandelten Tiere um 38,45 % mehr Rindenwirkungsstoff enthalten als die Nebennieren der Kontrolltiere. Die entsprechenden Berechnungen ergeben, daß die Nebennieren der behandelten Schweine der Reihe „A“ 7,53 mal (= 753 %) mehr Rindenwirkungsstoff enthalten als jene der unbehandelten Tiere.

Auf die gleiche Zahl Schweine berechnet zeigt sich, daß aus den Nebennieren der 49 unbehandelten Kontrollen (Reihe „A“) insgesamt 1145,81 CME, aus den hypertropischen Nebennieren der behandelten Schweine hingegen 8636,93 CME hergestellt wurden. In den Nebennieren der behandelten Schweine der Reihe „A“ ist somit etwa 5,5mal und bei Beachtung des Grades der Hypertrophie etwa 7,5mal soviel Rindenhormon zu finden als in den Nebennieren der Kontrollen.

Tabelle 41.

*Lebensdauer der infantilen, nebennierenlosen,  
mit dem Nebennierenrindenextrakt aus Kontrollschweinen  
der Serie „B“ behandelten weißen Mäuse.*

Lebensdauer nach der Nebennieren- exstirpation	Unbehan- delte (Kontroll-) Mäuse	Mit dem Rindenextrakt aus Kontrollschweinen der Serie „B“ behandelte Mäuse			
		Konzentration der Extrakte			
		0.30	0.45	0.67	1.00
1 Tag	1	—	—	—	—
2 Tage	2	—	—	—	—
3 Tage	2	—	—	—	—
4 Tage	—	1	—	—	—
5 Tage	—	2	1	—	—
6 Tage	—	1	2	1	1
7 Tage	—	1	—	1	—
verendet	5=100%	5=100%	3=60%	2=40%	1=20%
am Leben geblieben	0	0	2=40%	3=60%	4=80%

Versuche zur Feststellung des Wirkungsgrades des aus den Nebennieren der behandelten und unbehandelten Tiere der Reihe „B“ hergestellten Rindenextraktes werden im folgenden besprochen.

Aus den 585,74 g schweren Nebennieren der 85 unbehandelten Kontrolltiere der Reihe „B“ verwendeten wir 15,24 g zur histologischen Untersuchung; aus dem Rest, 570,50 g, wurde in der beschriebenen Weise Rindenextrakt hergestellt. Aus den 570,50 g Nebenniere fertigten wir 142,62 ccm eines wässerigen Originalrindenextraktes (No. I) her, in dessen 1 ccm soviel Rindenhormon vorhanden ist, wie 4 g frischer normaler Nebenniere entspricht. Aus dieser OriginalstammLösung stellten wir mit physiol. Kochsalzlösung No. II her, die in 1 ccm je 1 g Nebenniere entsprechendes Rindenhormon enthält.

25 infantilen, weißen Mäusen im Alter von 22—26 Tagen, mit einem Körpergewicht von 9—9,5 g wurden in Äthernar-

kose beide Nebennieren entfernt und die Tiere nach der Operation in 5 Gruppen zu je 5 Tieren geteilt. Die Mäuse einer der Gruppen erhielten keinerlei Behandlung und dienten als Kontrolle, die Tiere der anderen 4 Gruppen wurden vom Tage nach der Operation 7 Tage hindurch mit gruppenweise verschiedenen Konzentrationen des Rindenextraktes behandelt. Die zur Behandlung notwendigen Konzentrationen stellten wir ebenso her wie bei den oben beschriebenen Versuchen: 0,30 — 0,45 — 0,67 ccm der Stammlösung II wurden mit physiol. Kochsalzlösung auf je 1 ccm ergänzt und 3 Gruppen verabreicht; die vierte Gruppe erhielt je 1,0 ccm der Stammlösung II. Die einzelnen Verdünnungen standen demnach auch hier zueinander im Verhältnis von 2:3. Von den entsprechenden Verdünnungen erhielten die Tiere auch jetzt zweimal täglich je 0,125 scm, d. h. täglich je 0,25 ccm subkutan stets zur selben Zeit.

Alle unbehandelten Kontrolltiere verendeten in 3 Tagen (= 100 %) u. zw.: 1 Maus 1 Tag, 2 Mäuse 2 Tage und 2 Mäuse 3 Tage nach der Operation. Die mit verschiedenen Verdünnungen des Rindenextraktes behandelten Kontrollmäuse der Reihe „B“ zeigten folgende Lebensdauer:

Konzentration 0,30: alle (= 100 %) verendeten binnen 7 Tagen nach der Operation: 1 am 4., 2 am 5., 1 am 6. und 1 Maus am 7. Tage.

Konzentration 0,45: 3 verendeten (= 60 %), 1 am 5., 2 am 6. Tage, 2 (= 40 %) Mäuse waren am 8. Tage nach der Operation noch am Leben.

Konzentration 0,67: 2 verendeten (= 40 %), 1 am 6. und 1 am 7. Tage; 3 (= 60 %) waren am 8. Tage nach der Op. noch am Leben.

Unter den mit der unverdünnten (1,00) Stammlösung No. II behandelten 5 Mäusen verendete nur eine (= 20 %) am 6. Tage nach der Operation, die übrigen 4 blieben am Leben (= 80 %).

Von den mit der unverdünnten Stammlösung II des Rindenextraktes behandelten Tieren der Reihe „B“ blieben somit 80 % am Leben. Die täglich injizierte Menge dieser Lösung, d. s. 0,25 ccm, enthält somit 1 CME Rindenhormon und 1 ccm enthält 4 CME.

Berechnung des korrigierten Wirkungswertes wie oben:

Konzentr.	0,30	.	.	überlebend	0	.	.	.	2,12 CME
„	0,45	.	.	„	40 %	.	.	.	3,60 „
„	0,67	.	.	„	60 %	.	.	.	3,80 „
„	1,00	.	.	„	80 %	.	.	.	4,00 „

Mittelwert: 3,38 CME

Der aus den Nebennieren der unbehandelten Kontrollschweine der Reihe „B“ hergestellte Rindenextrakt entspricht je 1 ccm 1 g frischer Nebenniere und hat den korrigierten Wirkungswert von 3,38 CME. Demnach enthält 1 ccm der Stammlösung I — da diese je 1 ccm 4 g Nebenniere entsprechenden Rindenextrakt besitzt —  $3,38 \times 4 = 13,52$  CME. Aus 570,50 g Nebenniere wurden 142,62 ccm Stammlösung I mit insgesamt 1928,29 CME angefertigt. Die insgesamt 585,74 g schweren Nebennieren der Kontrolltiere der Reihe „B“ enthalten somit zusammen 1979,80 CME.



Das Gewicht der Nebennieren der 83 *behandelten* Schweine der Reihe „B“ beträgt zusammen 744,25 g, daraus verwendeten wir 24,25 g zu histologischen Untersuchungen und stellten aus den 720 restlichen g wie bisher Rindenextrakt her. 180 ccm Stammlösung I, in deren 1 ccm ein 4 g frischer, aber hypertrophischer Nebenniere entsprechender Rindenextrakt vorhanden ist. Mit physiol. Kochsalzlösung wurde aus dieser Stammlösung die Stammlösung II hergestellt, die je 1 ccm 1 g hypertrophischer Nebenniere entspricht bzw. so viel Rindenextrakt enthält. Aus dieser Lösung wurden wie bisher verschiedene Konzentrationen zu den Versuchen verwendet.

Behandlung der infantilen weißen Mäuse in genau derselben Weise wie bei den bisherigen Versuchen und mit derselben Einteilung in Gruppen.

Tabelle 42.

*Lebensdauer der infantilen, nebennierenlosen,  
mit dem Nebennierenrindenextrakt der NH<sub>4</sub>Cl-Schweine  
der Serie „B“ behandelten weißen Mäuse.*

Lebensdauer nach der Nebennieren- exstirpation	Unbehan- delte (Kontroll-) Mäuse	Mit dem Rindenextrakt der NH <sub>4</sub> Cl-Schweine der Serie „B“ behandelte Mäuse			
		Konzentration der Extrakte			
		0.13	0.20	0.30	0.45
1 Tag	1	—	—	—	—
2 Tage	1	—	—	—	—
3 Tage	2	1	—	—	—
4 Tage	1	—	—	—	—
5 Tage	—	1	1	—	—
6 Tage	—	1	—	—	—
7 Tage	—	—	—	—	—
verendet	5=100%	3=60%	1=20%	0	0
am Leben geblieben	0	2=40%	4=80%	5=100%	5=100%

Die 5 Kontrollmäuse verendeten alle (= 100 %) u. zw.: eine 1 Tag, eine 2 Tage, zwei 3 Tage und eine 4 Tage nach der Operation.

Konzentration 0,13: 3 verendeten (= 60 %): eine 3 Tage, eine 5 und eine 6 Tage nach der Operation; 2 Mäuse (= 40 %) waren noch 8 Tage nach der Operation am Leben.

Konzentration 0,20: es verendete nur eine Maus (= 20 %) am 5. Tage, 4 (= 80 %) blieben am Leben.

Konzentration 0,30 und 0,45: sämtliche Tiere waren noch am 8. Tage nach der Operation am Leben (= 100 %).

Ergebnis der biologischen Titrierung: Von den mit der Konzentration 0,20 behandelten Mäusen blieben am 8. Tage nach der Operation 80 % am Leben. Nach BOMSKOV und BAHNSEN enthält demnach die Lösung dieser Konzentration in 0,25 ccm 1 ME Rindenhormon; 1 ccm enthält demnach 4 ME. 1 ccm der Stammlösung II enthält demnach 4: 0,20 = 20 CME.

## Berechnung der Gruppenwirkungswerte:

Konzentration 0,13	. .	Tiere am Leben	40 %	. .	12,04 CME
" 0,20	. .	" "	80 %	. .	20,20 "
" 0,30	. .	" "	100 %	. .	21,40 "

(korrig. Wirkungswert =) Mittelwert: 17,88 CME

1 ccm der Stammlösung II des aus den Nebennieren der behandelten Schweine hergestellten Rindenextraktes enthält demnach 1 g hypertrophischer Nebenniere entsprechend 17,88 CME korrigierten Wirkungswertes. In 1 ccm der Stammlösung I sind 4 g Nebenniere entsprechende Mengen Rindenwirkungsstoffes vorhanden, 1 ccm dieser Lösung enthält demnach  $17,88 \times 4 = 71,52$  CME, daraus folgt, daß 180 ccm der Stammlösung I insgesamt 12873,60 CME enthalten. In den 744,25 g schweren Nebennieren der 83 behandelten Schweine der Reihe „B“ befinden sich daher 13205,89 CME.

Während also in 1 ccm der Stammlösung II bei den unbehandelten Kontrolltieren 3,38 CME zu finden waren, betrug dieser Wert bei den behandelten Tieren der Reihe „B“ 17,88 CME (korrigierten Wirkungswertes).

In 1 g hypertrophischer Nebenniere der behandelten Schweine der Reihe „B“ ist demnach  $(17,88:3,38 =) 5,29$ mal so viel (= 529 %) Rindenhormon (korrigierten Wirkungswertes) vorhanden wie in den nicht-hypertrophischen Nebennieren der unbehandelten Kontrolltiere.

Zwischen den Rindenextrakten der behandelten und unbehandelten Tiere der Reihe „B“ zeigt sich ein noch größerer Unterschied, wenn man den Grad der Hypertrophie beachtet. Das Gewicht der Nebennieren der Kontrolltiere beträgt durchschnittlich 6,86 g, das der behandelten Tiere 8,97 g. Der Unterschied von 2,11 g entspricht einer Hypertrophie von 30,76 %. Beachtet man also die Hypertrophie, dann zeigt sich, daß die Nebennieren der behandelten Schweine der Reihe „B“ 6,90mal (= 690 %) mehr Rindenhormon enthalten als die Nebennieren der Kontrolltiere.

Während also aus den 568,38 g schweren Nebennieren der 83 *unbehandelten* (Kontroll-) Schweine 1924,50 CME zu gewinnen sind, ergeben die 744,25 g schweren hypertrophischen Nebennieren der 83 *behandelten* Schweine derselben Versuchsreihe 13205,89 CME. Aus diesem Ergebnis geht hervor, daß aus den Nebennieren gleichen Gewichtes der behandelten Schweine 5mal und bei Beachtung der Hypertrophie 7mal soviel Rindenhormon zu erhalten ist wie in den Nebennieren der unbehandelten (Kontroll) Schweine.

Vergleicht man nun die Wirkungswerte der aus den Nebennieren der Schweine der Reihen „A“ und „B“ hergestellten Rindenextrakte, so erhält man folgende Ergebnisse.

Wirkungswert des aus den Nebennieren der *Kontrolltiere* der Reihe „A“ hergestellten Rindenextraktes 3,70 CME, aus den Kontrolltieren der Reihe „B“ 3,38 CME, also fast identisch. *Behandelte* Schweine der Reihe „A“, Wirkungswert des 1 g hypertrophischer Nebenniere entsprechenden Rindenextraktes 20,21 CME, bei Reihe „B“ 17,88 CME. Bei Reihe „A“ demnach um 2,33 CME mehr als bei Reihe „B“. Der NNR-Extrakt der behandelten Schweine der Reihe „A“ enthält demnach bei gleichem Drüsengewicht 5,46mal

mehr jener der Reihe „B“ 5,29mal mehr Rindenhormon als der aus den Nebennieren der entsprechenden unbehandelten (Kontroll-) Tiere hergestellte Rindenextrakt. Die Nebennieren der behandelten Schweine der Reihe „A“ waren um 38,45 %, jene der Reihe „B“ um 30,76 % größer als die Nebennieren der entsprechenden Kontrolltiere. Wird dieser Wert der Hypertrophie beachtet, so gelangt man zu dem Ergebnis, daß man aus den Nebennieren der behandelten Schweine der Reihe „A“ 7,53mal mehr, aus jenen der Reihe „B“ 6,92mal mehr Rindenhormon herstellen kann als aus den Nebennieren der entsprechenden Kontrolltiere.

Diese Wertangaben beweisen, daß die NNR der mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  behandelten Schweine eine den Grad der Hypertrophie mehrfach übersteigende Hyperfunktion aufweist, die die Funktion der Nebennieren der unbehandelten Kontrolltiere zumindest um 7- bis 7,5 übertrifft. Durch unsere an Schweinen ausgeführten Versuche ist eine bedeutende NNR-Hyperfunktion und damit eine gesteigerte Gewichtszunahme zu erzielen.

Man muß sich nun fragen, ob die NNR-Hyperfunktion und die Gewichtszunahme parallel verlaufen ist. Die behandelten Schweine der Reihe „A“ nahmen durchschnittlich um 22,65 kg, jene der Reihe „B“ um 19,83 kg mehr zu als die entsprechenden Kontrollen in derselben Zeit (7 Monate). Die Tiere der Reihe „A“ nahmen also durchschnittlich um 2,82 kg mehr zu als die behandelten Tiere der Reihe „B“, was einem Plus an 14,22 % entspricht. Weiter oben wurde gezeigt, daß das Gewicht der Nebennieren der behandelten Tiere der Reihe „A“ um 38,45 %, jenes der „B“-Tiere um 30,76 % größer war als das Gewicht der Nebennieren der entsprechenden Kontrolltiere. Die „A“-Nebennieren hypertrophierten daher um 7,69 % stärker als die „B“-Nebennieren. Der NNR-Extrakt der „A“-Tiere enthielt 7,53mal, jener der „B“-Tiere 6,92mal mehr Rindenhormon als der NNR-Extrakt der entsprechenden Kontrollen. Der NNR-Extrakt der behandelten „A“-Tiere enthielt demnach 0,63mal mehr Wirkungsstoff als jener der „B“-Tiere, was eine Steigerung der Funktion um 9,13 % bedeutet.

Die prozentuellen Werte der aufgezählten Angaben zeigen, daß der Grad der NNR-Hyperfunktion und die Stärke der Gewichtszunahme im allgemeinen miteinander parallel verlaufen. Je stärker also die Funktion der NNR, umso kräftiger ist auch die Gewichtszunahme. Es fragt sich nun, warum die Nebennieren der behandelten „A“-Tiere stärker hypertrophierten und warum in derselben Gewicht der Nebenniere mehr Wirkungsstoff zu finden war als bei den behandelten „B“-Tieren.

Unserer Ansicht nach ist die Ursache in der kräftigeren und länger dauernden Behandlung der „A“-Tiere zu suchen. Die Tabelle 35. zeigt, daß die „A“-Tiere während der ganzen Mästungszeit je 416 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , die „B“-Tiere jedoch nur je 334 g erhalten hatten; dabei war noch das Anfangsgewicht der „A“-Tiere 50 kg, also bedeutend geringer als jenes der „B“-Tiere, nämlich 84 kg. Die Behandlung der „A“-Tiere wurde 5 Wochen, jene der „B“-Tiere 9 Wochen vor dem Schlachten abgebrochen.

## 42. Die Lebensdauer nebennierenloser Mäuse nach Abbruch der Behandlung mit Rindenextrakt normaler und hypertrophischer Schweinenebennieren.

Bei der Bestimmung des Wirkungsgrades des Rindenextraktes, der aus hyperfunktionierenden Nebennieren der Kaninchen hergestellt wurde, konnten wir beobachten, daß die nebennierenlosen, infantilen, weißen Mäuse nach Abbruch der Rindenextraktinjektionen eine gewisse Zeit lang noch am Leben blieben. Dieses behandlungslose Überleben dauerte umso kürzere Zeit je weniger (dünnere) Hormon das entsprechende Tier bekommen hatte, bzw. umso länger, je dichter der Rindenextrakt war, mit dem das Tier behandelt worden war. In Anbetracht der verhältnismäßig geringen Zahl der Tiere wollten wir aus dieser Beobachtung keine weitgehenden Schlüsse ziehen; es schien aber, daß der Organismus imstande sei, das unverbrauchte Rindenextrakt zu speichern.

Tabelle 43.

*Lebensdauer nach dem Aufhören der Behandlung nebennierenloser Mäuse, die mit dem Nebennierenrindenextrakt von unbehandelten (Kontroll-) und behandelten Schweinen der Serie „A“ behandelt worden waren.*

Nach Aufhören der Behandlung verwendeten	Mit Rindenextrakt von unbehandelten (Kontroll-) Schweinen der Serie „A“ behandelte Mäuse				Mit Rindenextrakt von behandelten Schweinen der Serie „A“ behandelte Mäuse			
	Konzentration des Extrakts				Konzentration des Extrakts			
	0.30	0.45	0.67	1.00	0.13	0.20	0.30	0.45
Nach 1 Tag	—	—	—	—	—	—	—	—
Nach 2 Tagen	1	1	1	—	1	—	—	—
Nach 3 Tagen	—	1	—	2	—	1	1	—
Nach 4 Tagen	—	—	2	1	—	—	1	1
Nach 5 Tagen	—	—	—	1	1	1	—	—
Nach 6 Tagen	—	—	—	—	—	1	1	1
Nach 7 Tagen	—	—	—	—	1	—	—	1
Nach 8 Tagen	—	—	—	—	—	—	—	—
Nach 9 Tagen	—	—	—	—	—	—	—	—
Nach 10 Tagen	—	—	—	—	—	1	1	1
Nach 12 Tagen	—	—	—	—	—	—	1	—
Nach 15 Tagen	—	—	—	—	—	—	—	1

Bei der Wertbestimmung der aus normalen und hypertrophischen Schweinenebennieren hergestellten Rindenextrakte befaßten wir uns mit der Möglichkeit des Überlebens und wollten dabei auch erfahren, ob sich in Bezug auf das Überleben der nebennierenlosen, infantilen, weißen Mäuse auch insofern ein Unterschied zeige, ob die Tiere mit dem Rindenextrakt aus normalen oder aus hypertrophischen Nebennieren behandelt worden waren.

Zu Tab. 43.: Lebensdauer der weißen, infantilen, nebennierenlosen Mäuse, die mit dem NNR-Extrakt der normalen und behan-

delten „A“-Schweine behandelt wurden nach Abbruch der Injektionen. Von den mit dem NNR-Extrakt der Kontrollschweine der Reihe „A“ behandelten Mäusen war 8 Tage nach der Operation bei der Gruppe 0,30:1 Tier am Leben und starb 2 Tage nach Abbruch der Behandlung; Gruppe 0,45:2 Tiere am Leben, die am 2. und 3. Tage nach Abbruch der Behandlung verendeten; Gruppe 0,67: 3 am Leben, 1 am 2., 2 am 4. Tage nach Abbruch der Behandlung verendet und Gruppe 1,00:4 am Leben (= 80 %), 2 am 3., 1 am 4. und 1 am 5. Tage nach Abbruch der Behandlung verendet. Die nach Abbruch der Behandlung noch lebenden Mäuse, die mit dem normalen NNR-Extrakt der „A“-Tiere behandelt wurden, blieben umso länger am Leben, je mehr Rindenhormon sie erhielten.

Tabelle 44.

*Lebensdauer nach dem Aufhören der Behandlung  
nebennierenloser Mäuse, die mit dem Nebennierenrindenextrakt  
von unbehandelten (Kontroll-) und behandelten Schweinen  
der Serie „B“ behandelt worden waren.*

Nach Aufhören der Behandlung verendeten	Mit Rindenextrakt von unbehandelten (Kontroll-) Schweinen der Serie „B“ behandelte Mäuse				Mit Rindenextrakt von behandelten Schweinen der Serie „B“ behandelte Mäuse			
	Konzentration des Extrakts				Konzentration des Extrakts			
	0.30	0.45	0.67	1.00	0.13	0.20	0.30	0.45
Nach 1 Tag	—	1	—	—	—	—	—	—
Nach 2 Tagen	—	1	1	1	1	1	1	—
Nach 3 Tagen	—	—	1	—	1	1	1	1
Nach 4 Tagen	—	—	1	2	—	—	—	—
Nach 5 Tagen	—	—	—	1	—	1	1	2
Nach 6 Tagen	—	—	—	—	—	1	2	—
Nach 7 Tagen	—	—	—	—	—	—	—	1
Nach 8 Tagen	—	—	—	—	—	—	—	1

Lebensdauer der weißen Mäuse, die mit dem Rindenextrakt aus den hypertrophischen Nebennieren der behandelten „A“-Tiere behandelt wurden:

Konzentration 0,13: 3 überlebende Tiere: 1 am 2., 1 am 5. und 1 am 7. Tage nach Abbruch der Behandlung verendet.

Konzentration 0,20:4 (= 80 %) überlebende Tiere: 1 am 3., 1 am 5., 1 am 6. und 1 am 10. Tage nach Abbruch der Behandlung verendet.

Konzentration 0,30:5 (= 100 %) überlebende Tiere: verendet am 3., 4., 6., 10. und 11. Tage nach Abbruch der Behandlung.

Konzentration 0,45:5 überlebende Tiere: verendet am 4., 6., 7., 10. und 13. Tage nach Abbruch der Behandlung.

Die mit dem Rindenextrakt aus den behandelten „A“-Schweinen behandelten Mäuse überlebten den Abbruch der Behandlung um so länger, je konzentrierter der Rindenextrakt war. Vergleicht man das Überleben der mit dem Rindenextrakt aus unbehandelten und behandelten „A“-Schweinen behandelten Mäuse miteinander, so

zeigt sich, daß das letzte Mitglied der mit dem normalen NNR-Extrakt behandelten Gruppe den Abbruch der Behandlung 5 Tage und das letzte Mitglied der mit ebenfalls einer ME des hypertrophischen NNR-Extraktes behandelten Gruppe den Abbruch der Behandlung 10 Tage überlebt hat, also um 5 Tage mehr.

Zu Tab. 44.: Lebensdauer der mit dem NNR-Extrakt der unbehandelten und behandelten „B“-Schweine behandelten infantilen, weißen, nebennierenlosen Mäuse, nach Abbruch der Behandlung. NNR-Extrakt aus Kontrolltieren: Im Allgemeinen dieselbe Lebensdauer wie bei „A“-Tieren. Die Gruppen, die mehr Rindenhormon erhalten hatten, leben länger.

NNR-Extrakt aus behandelten Schweinen der Reihe „B“:

Konzentration 0,13: von den beiden am Leben gebliebenen Tieren verendet 1 am 2. und 1 am 3. Tage nach Abbruch der Behandlung.

Konzentration 0,20:4 (= 80 %) am Leben geblieben. 1 Maus am 2., 1 am 3., 1 am 5. und 1 am 8. Tage nach Abbruch der Behandlung verendet. Das letzte Glied der Mäuse, die 7 Tage hindurch täglich 1 ME entsprechend Rindenhormon erhalten hatten, verendete demnach am 8. Tage nach Abbruch der Behandlung.

Konzentration 0,30:5 (= 100 %) am Leben geblieben und am 2., 3., 5., 6. und 10. Tage nach Abbruch der Behandlung verendet.

Konzentration 0,45:5 am Leben geblieben und am 3., 5., 8., 10. und 11. Tage nach Abbruch der Behandlung verendet.

Die mit dem Rindenextrakt aus hypertrophischen Nebennieren der behandelten Schweine der Reihe „B“ behandelten Mäuse blieben umso länger nach Abbruch der Behandlung am Leben, je mehr Rindenhormon sie vorher erhalten hatten. Nach der Behandlung mit 1 ME Rindenextrakt aus der normalen Nebenniere überlebte das letzte Glied der Mäusegruppe den Abbruch der Behandlung 5 Tage, nach der Behandlung mit 1 ME Rindenextrakt aus der hypertrophischen Nebenniere 8 Tage, also 3 Tage mehr.

Die mit Rindenextrakt aus normalen oder hypertrophischen Nebennieren behandelten infantilen nebennierenlosen Mäuse überleben schließlich den Abbruch der Behandlung umso länger, je mehr Rindenhormon sie vorher erhalten hatten. Nach der Behandlung mit dem Rindenextrakt aus einer normalen Schweinenebenniere (Kontrolltiere), so wurde der Abbruch der Behandlung im allgemeinen 5 Tage überlebt, wurden aber die Mäuse mit einem Rindenextrakt aus einer hyperfunktionierenden Nebenniere (behandelte Schweine) behandelt, dann verendeten die letzten Mäuse erst am 8. bis 10. Tage nach Abbruch der Behandlung.

Aus dieser Tatsache folgt, daß der Organismus imstande ist, den Überfluß an injiziertem Rindenhormon eine gewisse Zeit lang zu speichern und daß der Extrakt aus der hyperfunktionierenden Rinde länger im Organismus gespeichert wird als der Extrakt aus der normalen Rinde. Es ist möglich, daß der hyperfunktionierende Rindenextrakt schwerer zerfällt, also stabiler ist als der normale Rindenextrakt. Die Ursache dieser Erscheinung ist durch weitere Nachforschungen zu klären. Unsere Ergebnisse weisen entschieden darauf hin, daß der Rindenextrakt der hyperfunktionierenden Nebenniere aktiver, biologisch wirksamer und wertvoller ist als der Rindenextrakt der normalen Nebenniere.

## IV.

## Schlußfolgerungen.

## 43. Wirkungsweise des Mästungsverfahrens.

Unsere an Kaninchen, Gänsen und Schweinen ausgeführten Mästungsversuche führten einheitlich zu dem Ergebnis, daß das Körpergewicht der Versuchstiere infolge der Behandlung mit den verwendeten chemischen Stoffen in wesentlich stärkerem Maße zunahm als bei den ebenso gehaltenen und ernährten aber unbehandelten Kontrolltieren. Wir konnten zeigen, daß die sich infolge der Behandlung einstellende Erhöhung an Gewichtszunahme in überwiegendem Maße der stärkeren Vermehrung des Fettgewebes zuzuschreiben ist, daneben hat sich aber auch das Muskelgewebe (Fleisch) in stärkerem Maße vermehrt als unter normalen Umständen. Man muß sich nun fragen, wie diese Erhöhung an Gewichtszunahme zustande gekommen ist.

Unsere eingehend beschriebenen Versuche ergaben ausnahmslos, daß die Rindensubstanz der Nebenniere, der durch die Behandlung mit den chemischen Stoffen stärker zunehmenden Tiere, stärker arbeite als unter normalen Bedingungen. Andere Forscher (van HERWERDEN, FIESCHI, CAMERON und WHITE, THADDEA, EATON u. s. Mitarb.) fanden, daß das Körpergewicht normaler Tiere nach wiederholten Nebennierenrinden-Extrakt-Injektionen zunehme.

Nach VERZÁR u. s. Mitarb. wird Fett aus dem Darm der nebennierenlosen Tiere sehr mangelhaft resorbiert; nach Rindenextrakt- (Cortin-) Injektionen geht aber die Fettresorption wieder normalerweise vor sich. Daraus folgerten sie, daß die Fettresorption aus dem Darm durch die NNR-Funktion gefördert wird. Da bei der Verwendung unseres Mästungsverfahrens die NNR gesteigerte Funktion aufweist, erscheint die Folgerung berechtigt, daß sich die Resorption der Fette aus dem Darm durch die gesteigerte NNR-Funktion vervollkommnet und daß durch die gründlichere Verwertung des Fettgehaltes der Nahrung eine stärkere Gewichtszunahme der Tiere erreicht wird.

WILBRANDT und LENGYEL, ISSEKUTZ, LASZT und VERZÁR, FITZGERALD u. a. fanden im Tierversuch, daß aus den Därmen der nebennierenlosen Tiere auch Kohlehydrate wesentlich schlechter resorbiert werden als unter normalen Verhältnissen. Nach Injektionen eines NNR-Extraktes wird aber die Resorption der Kohlehydrate wieder normal; durch die Funktion der NNR wird also auch die Kohlehydratresorption aus dem Darm gefördert. Da bei unserem Mästungsverfahren die NNR stärker arbeitet, ist damit zu rechnen, daß die Kohlehydrate in stärkerem Maße resorbiert werden als unter normalen Verhältnissen; die Kohlehydrate der Nahrung werden gründlicher verbraucht, was zu einer stärkeren Gewichtszunahme führt. Bei der Kohlehydratresorption in gesteigertem Maße vermehrt sich der Glykogengehalt des Organismus (Le-

ber, Muskeln usw.), was an sich zu einer Gewichtszunahme führt und bekanntlich wird aus den Kohlehydraten im Organismus leicht Fett gebildet.

Die Forschungsergebnisse der letzteren Jahre zeigten recht deutlich, daß die Funktion der NNR bei der Leber- und Muskelglykogenbildung tatsächlich eine besonders wichtige Rolle spielt. THADDEA, BRITTON und SILVETTE u. a. konnten nach der Nebennierenexstirpation eine starke Senkung des Leber- und Muskelglykogengehaltes der Versuchstiere nachweisen, nach NNR-Extraktinjektionen wird aber Glykogen in der Leber und Muskulatur wieder in nahezu normaler Weise gebildet. Nach BRITTON kann man durch die Injektion besonders großer Dosen NNR-Extraktes auch bei normalen Tieren die Steigerung des Glykogengehaltes der Leber und Muskeln erzielen.

Unsere eigenen Versuche ergaben, daß der Leber- und Muskelglykogengehalt nebennierenloser infantiler Mäuse auf die Injektion eines NNR-Extraktes aus hyperfunktionierenden Nebennieren stärker zunimmt als nach Injektionen eines NNR-Extraktes aus normalen Nebennieren. Das beweist, daß einerseits die hyperfunktionierende NNR zu einer stärkeren Leber- und Muskelglykogenspeicherung führt als die normale NNR, andererseits wird gezeigt, daß die NNR ein besonderes glykogenbildendes, bzw. fixierendes Hormon bildet, das mit dem zur Lebenserhaltung der Tiere notwendigen (vitalen) Hormon nicht identisch ist. Wir konnten ferner noch nachweisen, daß der Leber- und Muskelglykogengehalt der Kaninchen mit hypertrophischer Nebenniere ebenfalls stark vermehrt ist.

Die sich bei unserem Mästungsverfahren einstellende stärkere Gewichtszunahme ist demnach u. E. der infolge der Behandlung entstandenen NNR-Hyperfunktion zuzuschreiben; die neben der Zunahme des Fettgewebes zu beobachtende Zunahme des Muskelgewebes ist die Folge der Glykogenvermehrung des Letzteren.

Die glykogenbildende Wirkung der Ammoniumsalze wurde durch andere Verfasser schon früher erwähnt. RÖHMANN konnte bei Kaninchen, NEBELTHAU bei Hühnern nach der Fütterung mit organischen Ammoniumsalzen und Ammoniumcarbonat in der Leber eine ausgeprägte Glykogenbereicherung beobachten. Nach FRÖHLICH und POLLÁCK wird die glykolytische Wirkung der Adrenalinlösung an der Froschleber durch Ammoniumchlorid verhindert; sie nahmen an, daß die physiologische Sympathicuserregung durch Ammoniumsalze an der Leber verhindert wird und daß dadurch Glykogen vor dem Abbau geschützt wird. Die Versuchsergebnisse von RÖHMANN und NEBELTHAU lassen sich auf Grund unserer Untersuchungen durch die NNR-Hyperfunktion hinlänglich erklären. Die Beobachtung von FRÖHLICH und POLLÁCK läßt darauf schließen, daß die Ammoniumsalze auf irgendeine Weise auch eine unmittelbare Wirkung auf die Glykogenfixation ausüben. Ammoniak kann also entweder unmittelbar oder durch die gesteigerte Funktion der Nebennieren die Glykogenspeicherung im Organismus fördern.

Auf Grund anderer Angaben des Schrifttums darf man auch darauf schließen, daß anlässlich unseres Mästungsverfahrens bei der stärkeren Zunahme des Muskelgewebes neben der Vermehrung des Glykogens, auch die Steigerung des Eiweißgehaltes der Muskelzellen



eine Rolle spiele. LASZT fand, daß bei nebennierenlosen Ratten unter den Aminosäuren besonders die Resorption des Glykokolls aus dem Darm bedeutend langsamer von sich geht, während die Resorption der anderen untersuchten Aminosäuren (Serin, Alanin, Iso-leucin, Valin) verhältnismäßig wenig verlangsamt ist. Aus diesen Erscheinungen folgerte er, daß die NNR-Funktion bei der Resorption der Aminosäuren (Eiweiß) aus dem Darm eine Rolle spielt. Man darf daher annehmen, daß die Aminosäuren bei der Steigerung der Funktion der NNR, also auch bei unserem Mästungsverfahren, in erhöhter Menge aus dem Darm resorbiert werden, daß dadurch der Eiweißgehalt der Nahrung gründlicher ausgenützt wird und daß es dadurch zur Steigerung des Eiweißgehaltes des Organismus (in erster Linie der Muskeln) kommt.

Für diese Möglichkeit sprechen ferner die Ergebnisse der Stoffwechseluntersuchungen, die durch andere Verfasser bei der Fütterung mit Ammoniumsalzen gefunden wurden. VÖLTZ, PESCHECK, GRAFE, ABDERHALDEN u. s. Mitarb., UNDERHILL und GOLDSCHMIDT fütterten Hunde und Schweine mit verschiedenen Ammoniumsalzen und fanden die Verschiebung des Nitrogen-gleichgewichtes in positiver Richtung. Eine besonders starke Nitrogenretention beobachtete GRAFE, wenn er neben dem Ammoniumsalz auch noch kohlehydratreiche Nahrung verabreichte. Auf Grund dieser Versuche dachte man daran, daß die Ammoniumsalze an der Synthese der Eiweißstoffe beteiligt sind. ABDERHALDEN hält für wahrscheinlich, daß der Eiweißstoffwechsel der Zellen durch die Ammoniumsalze beschränkt wird. Nach TAYLOR und RINGER führt die Ammoniakzufuhr zur Bildung von Aminosäure, woraus Eiweißstoffe synthetisiert werden können. Die hier erwähnten Versuchsergebnisse erfahren durch die Erkenntnis der Hyperfunktion der NNR eine neue Beleuchtung und gestatten die Schlußfolgerung, daß die NNR-Funktion nicht nur bei der Resorption der Aminosäuren, sondern auch bei der Speicherung der Eiweißstoffe eine Rolle spielt.

Die dem Schrifttum entnommenen Angaben und die Ergebnisse unserer Untersuchungen zeigen, daß die Zunahme des Muskelgewebes bei unserem Mästungsverfahren einerseits auf die Vermehrung des Glykogens, andererseits wahrscheinlich auf die Vermehrung des Eiweißgehaltes zurückzuführen ist. Das bedeutet, daß der Nährwert des Fleisches der mit unserem Verfahren gemästeten Tiere, bedeutend größer ist als jener, der ohne Behandlung gefütterten Tiere.

Im Zusammenhang mit der Hyperfunktion der NNR stellen sich auch auf dem Gebiete der Funktion anderer endokriner Drüsen gewisse Änderungen ein. An diese Möglichkeit ist auch auf Grund jener Untersuchungen zu denken, die gezeigt haben, daß bei dem Fettstoffwechsel des Organismus, d. h. bei dem Zustandekommen der Gewichtszunahme, die Funktion der Hypophyse, des Pankreas, der Thyreoidea und der Geschlechtsdrüsen eine Rolle spielt. Zu unseren Versuchen verwendeten wir stets kastrierte weibliche (Kontroll u. behandelte) Schweine, daher darf bei diesen der etwaige Einfluß der Geschlechtsdrüsen ausgeschlossen werden; allerdings muß man mit dem möglichen Einfluß der Kastration auf die Fettzunahme rechnen. Bei unserem Mästungsverfahren ist noch mit der Umstim-

mung der Funktion des endokrinen Drüsensystems zu rechnen, was mit der Korrelation der endokrinen Drüsenfunktion im Einklang stehen kann. Für die Annahme, daß eine Umstimmung des Drüsen-systems mit innerer Sekretion erfolgt sprechen die Veränderungen verschiedener innersekretorischer Drüsen unserer Versuchstiere. Über diese Veränderungen werden wir in einer anderen Mitteilung berichten. Hier möchten wir nur kurz soviel bemerken daß diese Veränderungen in Einklang stehen mit den Erscheinungen wie sie SELYE in seinen Tierversuchen beschreibt. (Alarm Reaktion.)

Nach LEHMANN, HENDERSON u. a. zeigen die Speicheldrüsen infolge Ammoniakwirkung, gesteigerte Funktion. Zu klären ist noch die Frage, inwieweit die Funktion der Leber und Bauchspeicheldrüse durch Ammoniak beeinflußt wird. Durch die Steigerung der Funktion dieser Organe könnte die Verdauung und Resorption der Fettstoffe im Darm vervollkommenet und dadurch die Fettzunahme gefördert werden. Aus unseren Versuchen ging hervor, daß das Gewicht der Leber bei Kaninchen mit hypertrophischer Nebenniere gesteigert ist.

Bekanntlich wird Ammoniak in Fett leicht gelöst, aus dem Darm sehr schnell resorbiert und schnell in den Blutkreislauf gebracht (HÖBNER u. a.). Man kann sich vorstellen, daß das Ammoniak welches im Fett der im Darm befindlichen Nahrung schnell gelöst wird, die Resorption der Fettstoffe aus dem Darm auch unmittelbar beschleunigt.

Nach RUMPF u. a. soll die Körpertemperatur bei Ammoniakvergiftung 2—3° abnehmen können. Über die nähere Ursache dieser Erscheinung finden sich im Schrifttum keine Angaben. Man darf daran denken, daß durch Ammoniak die Oxydation im Organismus und damit auch die Verbrennung der Fette abnehme, wodurch es zur gesteigerten Speicherung des in den Organismus gelangten Fettes kommen könnte.

Wie zu sehen, gibt es auf dem Gebiete, der bei der Ammoniakbehandlung zustande kommenden stärkeren Gewichtszunahme, noch mehrere Fragen über den feineren Mechanismus zu klären. Aus den bisherigen Untersuchungen ergibt sich aber zweifellos, daß man nicht nur durch die Ammoniakverbindungen, sondern auch durch die längere Verabreichung anderer Verbindungen eine stärkere Gewichtszunahme erreichen kann. Diese anderen Verbindungen bewirken jedoch durchwegs die Hypertrophie der Nebennieren, bzw. die Steigerung der NNR-Funktion. Die bei unserem Mästungsverfahren erzielbare stärkere Gewichtszunahme ist daher in erster Linie der infolge der Behandlung sich einstellenden NNR-Hyperfunktion zuzuschreiben, die die vollkommenere Resorption der mit der Nahrung zugeführten Fett-, Kohlehydrat- und Eiweißbestandteile, d. h. die bessere Verwertung der Nahrungsmittel ermöglicht. Durch die gesteigerte Funktion der NNR wird auch die erhöhte Speicherung der erwähnten Nahrungsmittel ermöglicht und dadurch das Mehr an Gewichtszunahme gesichert.

#### 44. Die wirtschaftliche Bedeutung unseres Mästungsverfahrens.

Die Ergebnisse unseres Mästungsverfahrens überzeugen davon, daß man durch die allgemeine Anwendung desselben wirtschaftliche Vorteile erreichen kann, denen besonders im Kriege größte Bedeutung zukommt. Einerseits infolge der Mehrproduktion auf dem Gebiet der Volksernährung, anderseits durch die Steigerung des Einkommens der Tierzüchter.

Wie bekannt, bedeutet im Kriege auf dem Gebiete der Volksernährung besonders die Fett- und Fleischversorgung eine große Sorge. Durch die allgemeine Anwendung unseres Verfahrens könnte diesen Schwierigkeiten sehr abgeholfen werden. Im Laufe unserer Versuche konnten wir z.B. je Gans in 4 Wochen ein Plus an Gewichtszunahme von durchschnittlich 1,4 kg, bzw. je Schwein in 7 Monaten etwa je 20 kg erreichen.

Im Kriege werden durch die einzelnen Staaten keine statistischen Ergebnisse über die Zahl der im Laufe eines Jahres gezüchteten Schweine, Gänse usw. veröffentlicht. Es läßt sich daher nicht sagen, zu welcher Mehrproduktion die allgemeine Einführung unseres Verfahrens führen könnte. Einen annähernden Überblick in Bezug auf die zu erwartende Produktionssteigerung erhält man aber, wenn man auf Grund unserer Versuchsergebnisse die zusätzliche Gewichtszunahme auf je 1 Million Gänse und Schweine berechnet.

Bei einer zusätzlichen Gewichtszunahme von 1,4 kg pro Gans bedeutet das 1,4 Millionen kg. zusätzliche Gewichtszunahme bei 1 Million Gänsen. Davon wäre der größte Teil Fett. Rechnet man der Einfachheit halber je Gans 1 kg Fett und 0,4 kg Fleisch, dann erhält man bei Verwendung unseres Verfahrens 1 Million Gänsen 1.000.000 kg Plus an Fett und 400.000 kg Plus an Fleisch.

Bei den Schweinen sind von dem durchschnittlichen Mehr von 20 kg Gewichtszunahme 17 kg auf Fett und 3 kg auf Fleisch zu rechnen. Das bedeutet auf 1 Million Schweine berechnet 17 Millionen kg Fett und 3 Millionen kg Fleisch, womit man 34.000.000 Menschen monatlich mit je 0,5 kg Schweinefett und 3.000.000 Menschen monatlich mit je 1 kg Schweinefleisch versehen könnte.

Sollten aber die Ergebnisse schlechter ausfallen als unsere für je 1 Million aufgestellten Schätzungen, dann würde es noch immer einen so großen wirtschaftlichen und Ernährungsvorteil bedeuten, daß keinerlei Opfer zu scheuen wäre. Die eingehendere Besprechung dieser Frage dürfen wir uns ersparen, da die durch unser Verfahren gebotenen Möglichkeiten in wirtschaftlicher und sozialer Hinsicht durch die einschlägigen Fachleute ohne jeden Zweifel erkannt werden müssen.

Durch die Verwendung unseres Verfahrens gelangen auch die Züchter zu einer bedeutenden Erweiterung ihres Einkommens, da die damit verbundenen Ausgaben 5- bis 6-fach vergütet werden. Unser Verfahren hat noch den Vorteil, daß es nicht an einen bestimmten chemischen Stoff gebunden ist. Wie unsere eingehenden Versuche zeigten, sind mit den verschiedensten Stoffen nahezu dieselben Ergebnisse zu erzielen, was zur Zeit der schweren Beschaffung eine nicht zu unterschätzende Rolle spielt.

## 45. Die arzneiindustriellen Möglichkeiten unseres Mästungsverfahrens.

Unsere eingehend beschriebenen Versuche zeigten, daß die Nebennieren der mit unseren Mitteln behandelten Schweine etwa 7,5mal mehr Rindenhormon enthalten als normale Schweine Nebennieren. Damit wurden nicht nur die an anderen Tieren ausgeführten Versuche bestätigt, sondern auch gezeigt, daß unser Verfahren auch neue Möglichkeiten auf arzneiindustriellen Gebiet bringt.

Die Forschungsarbeiten der letzteren Jahre weisen immer mehr darauf hin, daß bei den verschiedensten Krankheiten und Vergiftungen die Verminderung der NNR-Funktion zu finden ist; die damit einhergehenden Krankheitserscheinungen lassen sich durch Gaben von NNR-Hormon günstig beeinflussen. Der stets wachsende Bedarf an Rindenhormon kann dadurch leichter befriedigt werden, daß man Rindenhormon heute nach REICHSTEIN und BUTENANDT aus Cholesterin auf synthetischem Wege herstellen kann. Nach der Ansicht verschiedener Verfasser stimmt aber die Wirkung des synthetischen Rindenhormons nicht in jeder Hinsicht mit der des aus den Nebennieren hergestellten überein. Daher wird von den meisten Fabriken noch immer das aus Nebennieren hergestellte Rindenhormon in den Handel gebracht.

Da der europäische Markt auch vor dem zweiten Weltkriege nicht über die genügende Menge von Nebennieren verfügte, ließen zahlreiche medizinische Fabriken große Mengen Nebennieren in gefrorenem Zustande aus Amerika nach Europa bringen. Durch die Kriegsblockade wurde diese Möglichkeit abgebrochen, wodurch ein allgemeiner Mangel an Nebennieren entstand. Durch die Verwendung unseres Mästungsverfahrens enthalten die Nebennieren der behandelten Schweine — wie erwähnt — 7,5mal mehr Rindenhormon als normalerweise. Dieses bedeutet nicht weniger, als daß sich durch unser Verfahren die amerikanischen Lieferungen fast vollkommen ersetzen ließen. Damit könnte man die Schwierigkeiten der NNR-Hormonherstellung beseitigen oder zumindest bedeutend verringern.

Daneben kann man aber auch zu anderen arzneiindustriellen Vorteilen gelangen. Da die nicht geringen Transportspesen für die Einfuhr der Nebennieren entfallen, könnte dadurch eine Senkung des Herstellungspreises des Rindenhormons erreicht werden. Die Herstellung des Rindenhormons aus den Nebennieren der mit unserem Verfahren behandelten Schweine, läßt bei der Verwendung der Extraktstoffe gleicher Menge (Alkohol, Benzol, Aceton) etwa 5mal soviel Rindenhormon hervorbringen, wie bei der Verwendung normaler Nebennieren gleichen Gewichtes. Das bedeutet, daß man aus hypertrophischen Nieren bei der Verwendung von etwa 5mal weniger Extraktstoff mehr (7,5mal so viel) Rindenhormon gewinnt, als bei der Verwendung der normalen Extraktstoffmenge und normalen Nebennieren. Diese Ersparnis an Extraktstoffen führt auch zur Verbilligung des NNR-Extraktes.

Mit dem aus hypertrophischen Nebennieren hergestellten Rindenextrakt ist auch noch eine kräftigere und länger dauernde physiologische sowie therapeutische Wirkung zu erzielen als mit dem

Extrakt aus normalen Nebennieren. Dies wird durch folgende Umstände bewiesen: Auf die Einwirkung des Rindenextraktes aus hyperfunktionierenden Nebennieren stieg der Glykogengehalt der Leber und Muskulatur der nebennierenlosen, weißen, infantilen Mäuse stets bedeutend stärker an als bei der Verwendung des Rindenextraktes aus normalen Nebennieren. Ferner blieben die nebennierenlosen Mäuse nach Abbruch der Behandlung viel länger am Leben als die mit dem normalen Rindenextrakt behandelten.

Der aus hyperfunktionierenden Nebennieren hergestellte Rindenextrakt ist demnach stärker, wirksam und billiger. Die Behandlung mit diesem ist daher nicht nur erfolgreicher, sondern auch durch die Kranken leichter zu beschaffen, außerdem finden auch noch die Fabriken ihre Rechnung.

Da unser Mästungsverfahren nicht nur bei Schweinen sondern aller Wahrscheinlichkeit nach auch an Kälbern, Rindern usw. anzuwenden ist, könnte die Verwendung hyperfunktionierender Nebennieren in noch weiterem Maße zur Anfertigung der nötigen Menge Rindenhormons in Frage kommen.

Die arzneigewerblichen Beziehungen unseres Mästungsverfahrens lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Beseitigung den Mangels und der Schwierigkeiten der Rindenhormonproduktion.
2. Verbilligung des Rindenhormons durch Wegfall der Transportesen.
3. Weitere Verbilligung durch Verminderung der Menge der Extraktstoffe auf etwa 1/5.
4. Senkung des Handelspreises des Rindenhormons durch die Punkte 2. und 3.
5. Erfolgreichere Therapie durch die länger dauernde und kräftigere physiologische Wirkung des aus hyperfunktionellen Nebennieren hergestellten Rindenextraktes.

#### **46. Therapeutische Möglichkeiten durch medikamentöse Funktionssteigerung der NNR.**

Die durch verschiedene Ursachen entstandene Insuffizienz der Nebenniere wurde bisher am erfolgreichsten durch die unmittelbare Gabe des NNR-Hormons behandelt. Im Laufe unserer Untersuchungen konnten wir jedoch nachweisen, daß man durch chemische, bzw. medizinale Einflüsse die Funktion der NNR wesentlich steigern und damit neue therapeutische Wege eröffnen kann.

Die Ergebnisse unserer Versuche berechtigen uns nämlich zu der Annahme, daß es durch weitere Bemühungen gelingen dürfte, die geschwächte Nebenniere auch bei Menschen durch chemische Einflüsse zur gesteigerten Arbeit anzufachen. Ein Heilerfolg ist natürlich nur dann zu erwarten, wenn die Nebennieren noch genügend gesunde Rindenzellen enthalten, die zur Hypertrophie und Zellteilung (Regeneration) fähig sind, d. h. noch über genügende Vitalität verfügen. In welchen Fällen diese Behandlung am erfolgreichsten wäre, läßt sich nur durch weitere Untersuchungen entscheiden. Unserer Ansicht nach ist in ersten Linie an Fälle mit hypoplastischen

Nebennieren (Asthenie), an verschiedene exogene und endogene schädliche Faktoren (Bakterientoxine, Stoffwechselspaltprodukte, gewisse Vergiftungen usw.), also an Personen mit Rindenschädigungen und Rindenhypofunktion (Addisonismus) und schließlich an gewisse Fälle von Addison zu denken.

In den Fällen mit größerer Zerstörung der Rindensubstanz ist von unserem Verfahren allein keine Besserung zu erwarten. In derartigen Fällen ist neben der Hormontherapie noch durch chemische Reizbehandlung in einer gewissen Zeit die Vermehrung und Hypertrophie der normalen Rindenzellen und auf diese Weise eine Besserung zu erreichen. Diese Möglichkeit wird durch eine Beobachtung VERZARS bestätigt. Bei der Nachforschung über die Wirkung des Vitamins B beobachtete VERZAR nämlich an nebennierenlosen Ratten, daß diese durch die Fütterung mit Flavinhosphorsäure (Vitamin B<sub>2</sub>) am Leben erhalten wurden; nach dem Abbruch dieser Behandlung verenden aber die Tiere in wenigen Tagen. Im Laufe dieser Versuche konnten 3 nebennierenlose Ratten 5 Monate mit Hefeextrakt am Leben erhalten werden; nach Abbruch der Behandlung gingen aber diese Tiere trotz der Erwartung nicht zugrunde. Bei der Obduktion zeigte sich, daß diese Tiere über akzessorische Nebennieren verfügten, die sich während der Behandlung stark vergrößert hatten und imstande waren, das Leben der Tiere auch ohne Behandlung zu bewahren.

Die Wiederherstellung der Funktion der hypofunktionellen Nebennieren auf chemischem (medizinalem) Wege würde die idealste kausale Therapie bedeuten und die Verwendung der kostspieligen Substitutionstherapie nur auf die notwendigsten akuten Fälle einschränken, bei denen eine ausgedehnte Zerstörung der NNR vorhanden ist.

Einige Angaben des Schrifttums gestatten die Schlußfolgerung, daß es in den Fällen mit genügend großer unverletzter Nebennierenrinde vom Standpunkt der Funktion dieser normalen Rindenzellen nicht gleichgültig ist ob sein könne, das NNR-Hormon in größeren Menge und längere Zeit hindurch verabfolgt wird. INGLE und KENDALL gaben nämlich erwachsenen Ratten täglich je 3 und mehr mg Desoxycorticosteron i. m. oder 10 ccm Cortin im Trinkwasser und beobachteten die Verkleinerung der Nebennieren dieser Tiere in 8—14 Tagen auf die Hälfte. Später gelangten andere Verfasser zu demselben Ergebnis; diese Schrumpfung der Nebennieren nannte man kompensatorische Atrophie.

Unserer Ansicht nach handelt es sich in derartigen Fällen eher um eine Inaktivitätsatrophie; durch die stärkere Einfuhr des Hormons wird nämlich der Rindenhormonbedarf des Organismus entweder zum großen Teil oder vollkommen gedeckt. Dadurch hört nämlich der physiologische Reiz (Vermehrung der Spaltprodukte, d. h. Verschiebung des Säurebasengleichgewichtes nach der sauren Seite), durch den die Rindenzellen zur Funktion angeregt werden, auf. Dies hat dann zur Folge, daß die Funktion der Rindenzellen in hohem Maße nach läßt oder ganz aufhört, was schließlich die Atrophie der Zellen, bzw. der Nebenniere herbeiführt, ebenso wie es in jedem anderen Organ infolge der Inaktivität zur Atrophie kommen kann. Ähnlich wie bekanntlich bei längerer Anwendung eines Gipsverbandes.

Vergleicht man diese Erscheinung mit der hyperfunktionellen Form der NNR-Hypertrophie infolge der Ammoniakbehandlung, so ergibt sich daraus, daß die Nebennieren ebenso wie andere Organe bestrebt sind, sich den Anforderungen des Organismus anzupassen. Sobald also durch den Organismus z.B. infolge Einfuhr großer Mengen Rindenhormons von den Nebennieren eine geringere Arbeit gefordert wird, vermindert sich die Funktion der Zellen, was die Verkleinerung, bzw. Atrophie der Nebenniere zur Folge haben kann. Sobald aber die Anforderungen gewachsen sind (z.B. Verschiebung des Säurebasengleichgewichtes nach der sauren Seite infolge Ammoniakbehandlung), sind die Rindenzellen bestrebt diese größere Arbeit zu bezwingen und üben eine gesteigerte Funktion aus. Infolge dieser werden die Rindenzellen größer, bzw. vermehren sich durch Zellteilung und die Rindenhypertrophie entsteht.

Unsere Versuche gestatten den Schluß, daß sich die gesteigerte Funktion höchstwahrscheinlich auch beim Menschen therapeutisch verwerten lasse, um in gewissen Fällen die Hypofunktion der NNR wieder in die richtigen Wege zu leiten.

Inwieweit es beim Menschen gelingen wird, durch die Verwendung von Ammoniak- oder anderen chemischen Stoffen einen Einfluß auf die Funktion der NNR auszuüben, werden erst besondere, am Menschen auszuführende Versuche zeigen. Die Ergebnisse unserer Tierversuche berechtigen jedoch in jeder Hinsicht zu der Annahme, daß es durch die medizinale Steigerung der NNR-Funktion bei Individuen mit sonst normalem Organismus bis zu einem gewissen Grad gelingen wird, auch beim Menschen eine Gewichtszunahme zu erzielen. Es darf also angenommen werden, daß sich unser Verfahren auch beim Menschen bewähren wird.

## SUMMARY.

### I. Our Examinations Related to the Hypertrophy of the Suprarenal Gland and the Function of the Hypertrophied Cortex.

#### 1. General considerations on the Hypertrophy of the Suprarenal Cortex.

The methods through which, according to the data of literature, hypertrophy of the suprarenal gland could be produced are briefly discussed. Administration of the thyroid gland per os, injection of thyroxin or the thyreotropic and corticotropic hormone of the anterior pituitary lobe, high dose of insulin, ingestion of cholesterol or lanolin, ricin intoxication, chronic lead or nicotine poisoning, intoxication with thallium or formalin, exercise, B avitaminosis, likewise give rise to the hypertrophy of the adrenal gland. In the experiments reported below the author has demonstrated that the shift of the acid-base balance to acidity produces, like the corticotropic hormone, hypertrophy of the adrenal gland.

#### 2. Production of Hypertrophy of the Suprarenal Gland by Ammonium Hydroxyde.

1. The author treated rabbits with ammonium hydroxyde for a longer time. 50 to 80 ml of a 0.5 to 1 per cent solution were administered every day or every other day. The weight of the two adrenals varied from 40 to 142 ctg. i.e.  $78.22 \text{ ctg.} \pm 2.98$  medium error on an average. The weight limits of the adrenals of 41 control rabbits of similar age and weight were 20 and 56 ctg. i.e.  $40 \text{ ctg.} \pm 1.34$  medium error on an average. On the basis of probability calculations the difference to be expected between the weight of the treated and untreated animals respectively is 11.62 (k) i.e. the difference is undoubtedly significant.

2. Thus it may be stated that the average weight of the adrenals of rabbits treated with ammonium hydroxyde is nearly 100 per cent higher than in the control animals.

3. The increase of the adrenal weight is associated with the increase of their volume due to the considerable thickening of the cortex. The medulla is rarely, if at all, enlarged; sometimes it is atrophic.



4. Histologic examinations performed in normal and polarised light have shown a considerable increase of cholesterol and neutral fats in all layers of the cortex especially the zona fasciculata. Further, the numerical increase of the cortical cells by direct division could be demonstrated.

5. In rabbits treated for several months the cortical cells underwent degeneration and necrosis. The confluence of necrotic cell groups gave rise to the formation of foci storing neutral fats.

6. The destroyed cells of the cortex are partly replaced by the direct division of the neighbour cells. Extensive destruction is, however, followed by the proliferation of cicatrising connective tissue.

### **3. Fat and Cholesterol Content of Normal and Hypertróphic Adrenal Glands.**

1. The weight increase of the adrenals of rabbits treated with ammonia is due to the fact that both dry substances and water content are increased. However, the increase of the solid substances is comparatively greater than that of the fluid content. The plus in solid substances is made up mainly of fat and cholesterol. Hypertróphic adrenal glands contain about 4.5-times as much fat and 6.5-times as much cholesterol as normal ones.

2. Thus the results of normal histologic examinations and such as accomplished in polarised light have been ascertained by chemical analysis. It could be stated by both that ammonia treatment results in a considerable increase of the fat and cholesterol content in the adrenal cortex of rabbits treated with the substance.

### **4. Blood Pressure of Rabbits in Hypertrophy of the Suprarenal Glands.**

1. The administration of  $\text{NH}_4\text{OH}$  resulted in an initial depression of the blood pressure. First, this phase of depression lasted for 2 to 6 hours and the decrease was about 20 to 30 mm Hg. Later, the decrease of blood pressure was less and less long-lasting. However, its duration and degree could be increased by raising the dose of  $\text{NH}_4\text{OH}$ . After some months of treatment the initial depression of the blood pressure was followed by its lasting increase amounting to 10 to 30 mm Hg above the initial value. In some cases the blood pressure gradually decreased, in the course of the treatment lasting for several months, below the starting level (e. g. to 40 mm Hg). Finally, these animals died after several weeks characterised by low blood pressure.

2. In the adrenals of the rabbits which died under the symptoms of lasting hypotonia there was an extensive necrosis and cicatrization present. On the other hand, no tissue destruction could be seen in the adrenals of those rabbits having an elevated blood pressure during the whole experiment.

3. In accordance with EDMUNDS, we attribute the initial decrease of the blood pressure to the hyperaemia showing itself in the splanchnic area. The lasting hypertonia occurring later may

derive from the hyperfunction of the adrenals whereas the stable hypotonia preceding the death of the animals may be due to the hypofunction of the glands.

### **5. Changes in the Body Weight of the Rabbits Having Hypertrophied Suprarenal Glands.**

1. The body weight of the rabbits which were treated with  $\text{NH}_4\text{OH}$  for a longer time did, at the onset experiment, diminish to a varying degree for 2 to 3 weeks, then it gradually increased for several months until the initial value was surpassed. The increase of the body weight was in some cases 850 to 1800 Gr. Some animals (13) preserved their weight increase while in others (12) weight loss occurred some weeks before their death. In a few cases the body weight of the animals was, directly before their death, markedly lower than it was prior to the experiment.

2. The adrenals of the rabbits characterised by premortal weight loss displayed extensive tissue destruction manifesting itself in a focal necrosis of the cortex and the proliferation of connective tissue at the site of the necrotic foci. No necrotic foci could be found in the animals which preserved their weight increase. In some of these cases necrosis occurred to a very small extent and was unattended by cicatrisation.

3. The preserved increase of the body weight was ascribed to the hyperfunction of the adrenal cortex. The premortal weight loss was explained by the hypofunction of the same organ.

### **6. The Cause of Suprarenal Hypertrophy.**

Since the longlasting administration of extracts of some endocrine glands and the intake of various poisons result, like the  $\text{NH}_4\text{OH}$  treatment, in acidosis and lipaemia or hypercholesterolaemia the hypertrophy of the adrenal cortex associated with these procedures seems to be due to the sequels of the intoxication i.e. to the acidosis and lipaemia or hypercholesterinaemia rather than to the specific action of the administered hormones or poisons. Probably, the acidosis represents a stimulation to the anterior pituitary lobe also whereby the production of the corticotropic hormone bringing about hypertrophy of the adrenal cortex is enhanced.

### **7. Demonstration of the Hyperfunction of the Hypertrophied Suprarenal Cortex.**

The extracts made of the adrenals of healthy untreated rabbits and of the hypertrophied adrenals of rabbits treated with  $\text{NH}_4\text{OH}$  were prepared with the combined method of SWINGLE and PFIFFNER. The efficacy of the two extracts was compared by BOMSKOV—BAHNSEN's biologic method in infantile white mice weighing 9 to 9.5 Gr. which had been deprived of their suprarenal bodies. Following results have been obtained:

1. The adrenals of 100 healthy untreated rabbits weighed 42.34 Gr. The glands yielded 28.23 ml of an aqueous extract. 1 ml

of the extract contained so much substance as corresponding to 1.5 Gr. of the fresh gland.

2. 50 rabbits of similar weight were given 50 to 70 ml of a 0.5 per cent solution of  $\text{NH}_4\text{OH}$  every other day for 3 months. Their adrenals weighed 36.75 Gr. yielding 24.5 ml of an aqueous extract 1 ml of which corresponded to 1.5 Gr. of the hypertrophied gland.

3. 1 ml of the extract made of the untreated rabbits contained so much effective substance as equaling 5.35 corticodynamic mouse units of corrected effect. The extract made of the adrenals of the rabbits treated with  $\text{NH}_4\text{OH}$  contained 17.88 of the same units in each ml.

4. Thus it could be stated that a weight unit of the adrenals of the treated rabbits contained 3.5 times as much effective cortical substance as the adrenals of the untreated animals. With regard to the degree of hypertrophy (73.59 per cent) this ratio may be stated to be 6:1.

Hereby it has been proved beyond doubt that

5. the function of the adrenal cortex can be considerably enhanced by the application of external, chemical, influences.

6. The adrenal cortex of the rabbits treated with  $\text{NH}_4\text{OH}$  exerts a function exceeding many times, in our cases six times, the degree of hypertrophy as compared with the adrenal cortex function of the untreated animals.

## 8. Correlation between the Function and the Lipoid Content of the Adrenal Cortex.

In our examinations, two kinds of adrenal hypertrophy could be distinguished.

a) *Hypertrophy associated with hyperfunction*; the lipoid, first of all cholesterol, content of the cortical cells is increased, the cells are enlarged and frequently increased in number. Parallel with the increase of the lipoids, mainly the cholesterol, the quantity of the cortical hormone also increases. In other words, the increase of cortical lipoids, mainly cholesterol, and hyperfunction are parallel phenomena.

b) *Hypertrophy associated with hypofunction*; the adrenal bodies are larger than under normal conditions but it is chiefly the neutral fats that increase in the cortex cells or the intercellular substance whereas cholesterol is rather scanty. Moreover, extensive destruction (degeneration, necrosis, haemorrhages, scar formation) can be found.

## 9. The Serum Sodium and Potassium of Rabbits Having Hypertrophied Suprarenal Glands.

First the effect of a single dose (60 ml) of the 0.5 per cent  $\text{NH}_4\text{OH}$  solution was examined in 6 animals. Then 22 rabbits were given doses of 50 to 70 ml of the same solution every other day for 10 weeks through a gastric sound until hypertrophy of the adrenal glands occurred. The sodium and potassium content of the serum was examined once a week during and after the treatment.

1. A single dose of the  $\text{NH}_4\text{OH}$  solution resulted in a decrease of the serum sodium after  $\frac{1}{2}$  hour. The deep point of the decrease occurred after 2 hours. After 20 hours the starting value was attained and after 48 hours a slight increase could be noted.

2. The serum potassium also decreased  $\frac{1}{2}$  hour after a single dose of the  $\text{NH}_4\text{OH}$  solution. The decrease became gradually marked and after 20 hours the deep point of the curve was reached. After 48 hours, either the initial value was obtained or a value slightly below the initial one.

3. The decrease of sodium and potassium in the serum following the administration of ammonia represents, from the viewpoint of the organism, a loss of alkali. This is in full accordance with our earlier statements that the administration of ammonia results in the reduction of the reserve alkali of the serum and in an increase of the hydrogen ion concentration i.e. acidosis.

4. Under the effect of a lasting ammonia treatment the sodium content of the serum gradually increased. Two weeks after the treatment had been interrupted the serum sodium level was still considerably above the normal.

5. Lasting administration of ammonia resulted in a considerable reduction of the serum potassium level. The latter was still markedly lowered as late as two weeks after the experiment had been finished.

6. With regard to the fact that the shift of serum sodium and serum potassium is, in rabbits having hyperfunctioning adrenal glands, a contrast of that observed in suprarenal failure it may be assumed that the increase of the serum sodium level and the diminishing of the serum potassium occurring at the same time are due to the hyperfunction of the adrenal cortex. The fact that the serum sodium did, unlike its behaviour observed under the acute ammonia effect, increase during the protracted ammonia therapy speaks in favour of this assumption.

7. Starting from these observations the simultaneous increase of the serum sodium and decrease of serum potassium is considered a sign of adrenal hyperfunction in the living also.

8. These examinations have furnished new evidences for the hyperfunction of the hypertrophied suprarenal bodies, further, they have supplied a method by which the hyperfunction of the cortex can be demonstrated in living persons also.

#### **10. The Effect of Extracts Made of Hypertrophic and Hyperfunctioning Adrenal Cortex on the Liver and Muscle Glycogen of White Mice Deprived of their Adrenal Glands.**

1. The extract of normal and hypertrophic adrenal cortex raises the glycogen content of muscles and liver in white mice deprived of their adrenals. This increase is proportional to the quantity of the extract injected i.e. more hormones produce a greater increase in glycogen formation.

2. Following the injection of extracts prepared of hypertrophied adrenals considerably more glycogen can be found in the liver.

and muscles of the mice than after the injection of normal extracts containing the same number of hormonal units (mouse units).

3. This is a biologic evidence for the presumption that the vital hormone indispensable for life is not identical with the substance promoting glycogen formation. In other words: the adrenal cortex produces, beside the vital hormone, a substance promoting glycogen formation.

4. The hyperfunctioning adrenal cortex produces not only more vital hormone but more glycogen forming hormone also than the adrenal cortex of normal function.

5. The hyperfunctioning adrenal cortex produced by ammonia treatment exhibits an increase in the hormone forming glycogen which exceeds the increase in the vital hormone.

### **11. Liver and Muscle Glycogen Content in Rabbits Having Hypertrophic (Hyperfunctioning) Suprarenal Glands.**

1. The adrenal glands of rabbits treated for 5 months with ammonium sulfate, ammonium carbonate, sodium-ammonium phosphate, ammonium acetate, and calcium chloride, underwent considerable enlargement.

2. In these rabbits the liver glycogen exceeded the normal value by 186 to 319 per cent on an average, the glycogen content of the muscles was 43 to 77 per cent above the normal level.

3. The greater the hypertrophy of the adrenal glands produced by the compound administered the greater the increase in the glycogen content of muscles and liver.

4. The increase of the glycogen content of liver and muscles is to be attributed to the hyperfunction of the adrenal cortex. This is a new evidence of the statement that the cortex of the hypertrophied adrenals developed under the effect of the administered compounds exerts an increased function.

5. The possibility arises that the therapy of diabetes could be ameliorated by enhancing the function of the adrenal cortex or administering the extract of hypertrophic-hyperfunctioning cortices.

### **12. Evidences for the Fact that the Function of the Adrenal Cortex Can be Influenced by Chemical Compounds and Importance of this Fact.**

Several facts have been found to furnish evidence for the hyperfunction of the hypertrophic adrenal cortex. These evidences may be divided in three main groups: I. Histologic phenomena: 1. Hyperaemia of the cortical substance, 2. numerical increase of the cells of the cortex (cell divisions), 3. enlargement of the cells of the cortex, 4. chromatine riches of the nuclei of these cells, 5. microscopic observations on the increase in the quantity of lipoids (of simple and double refraction) in the cells. II. Chemical phenomena: 6. The (4.5-fold) increase of the total lipoids of the suprarenal bodies, 7. the (7.5-fold) increase of the cholesterol content of the suprarenal bodies, 8) the (8-fold) increase of the hormone content of the adrenal cortex, 9) the lasting increase of the serum

sodium level, 10. the constant reduction of the serum potassium level. III. Biologic phenomena: 11. The rise of blood pressure, 12. increase of body weight, 13. the fact that the muscle and liver glycogen of white mice deprived of their adrenal glands are to a greater extent increased by the extract of hypertrophic (hyperfunctioning) cortices than by the extract of a normal cortex containing the same number of hormone units, 14. the marked increase of the liver and muscle glycogen in rabbits having hypertrophied suprarenal bodies.

The hypertrophia associated with the phenomena mentioned of hyperfunction occurred at a time when the therapy applied was not very energetic whereby the shift toward acidity of the organism was moderate.

Excessive treatment (high doses, rapid increase of the dose, frequent injections) results in a greater shift of the acid-base balance to acidity whereby the cells of the adrenal cortex may undergo degeneration and focal necrosis. These changes are attended by a hypofunction of the cortex. In this manner, the hypertrophic and hyperfunctioning cortex may, under the action of excessive treatment (and increasing acidosis), be converted into a hypertrophic cortex the function of which is, despite its enlargement in size, lower than the normal one, owing to the degeneration and destruction of cortical cells. The hypofunction of the cortex shows itself in weight loss, lowered blood pressure, degeneration and necrotic foci in the cortex (if they are extensive), the tissue proliferation and scar formation following the regressive changes, the reduction of lipoids (mainly cholesterol) and the focal accumulation of neutral fats.

It should be emphasised that excessive doses of ammonia (or another substance producing acidosis) i.e. any greater shift of the acid-base balance towards acidity results not in the hyperfunction of the adrenal cortex but in the destruction of the cells of the cortex whereby hypofunction of the cortex arises and may be associated with untoward sequels. For this reason, any therapy aiming at the hyperfunction of the cortex should be introduced with small doses which should be slowly and gradually raised. In the course of this treatment the body weight should be often checked. If weight loss is observed the treatment may be interrupted or continued with reduced doses.

Our statements have furnished a proof that one member of the endocrine apparatus i.e. the suprarenal gland can, through external influence, be induced to hyperfunction (or, through energetic treatment, to hypofunction). This fact having been proved for the adrenals, it may be assumed that other endocrine organs also can be influenced by similar stimuli. Hereby, serious results may be expected from the experiments concerning the function of the endocrine glands and the influences acting upon their function.

It is impossible to see, at first sight, the ways and means of influencing endocrine function. In any case, the possibilities refer to theoretical results, further various practical aspects such as therapy, breeding of animals, racial amelioration, knowledges of

heredity, and economics. One of our results can be economically utilised i.e. that referring to the fattening of animals. Our examinations bearing on this problem have been summarised in the following chapter.

## II. Fattening Through Inducing Hyperfunction of the Adrenal Cortex.

Starting from the above observations we studied the correlation of weight increase and function of the adrenal cortex in detail. To this end, 100 rabbits belonging to the same race were treated with ammonium hydroxyde for 8 months, 30 rabbits of the same race were kept on the same diet as untreated controls.

Both the treated and untreated rabbits have been divided by their initial body weight into 3 groups. The 1st group was formed by 40 experimental and 10 control rabbits weighing 2200 to 2500 Gr. 40 experimental rabbits and 10 controls weighing 2550 to 3000 Gr. belonged to the second group. In the 3rd group there were 20 experimental rabbits and 10 controls and their weight was 3050 to 3600 Gr. The ammonium hydroxyde was administered through a gastric sound. The animals received 50 to 70 ml of a 0.5 per cent solution every other day.

The data of observation may be briefly summarised as follows:

In group 1 the weight increase of the untreated animals was on an average (in 8 months)  $650 \pm 38$  Gr., that of the animals treated with ammonium hydroxyde  $1460 \pm 103$  Gr. Thus the weight increase of the treated animals was 810 Gr. i.e. 124 per cent more than that of the controls. The significant difference was 7.36, thus the weight plus was undoubtedly relevant.

In group 2 the average weight increase of the untreated rabbits was  $560 \pm 51$  Gr., that of the treated animals  $1445 \pm 145$  Gr. The plus to be attributed to the ammonia therapy was on an average 885 Gr. i.e. 158 per cent. The significant difference related to group 2 was 5.80 i.e. relevant.

In group 3 the controls had a weight increase of  $180 \pm 30$  Gr., the treated rabbits  $1024 \pm 69$  Gr. The plus was 844 Gr. i.e. 468 per cent, the significant difference, 11.25, a relevant difference.

Thus it has been shown that the weight increase produced by ammonia therapy is markedly higher than that obtained by simple feeding of the animals. The post mortem examination of the rabbits has shown that the weight plus was due to the increase of fat tissue. First of all, mesenterial, perirenal, epicardial, and subcutaneous fat tissue displayed a considerable increase.

The adrenal glands of the rabbits treated with ammonium hydroxyde were invariably hypertrophic and they yielded six times as much extract as the same quantity of adrenals of control rabbits. This is rather an evidence of our earlier presumption that hyperfunction of the adrenal cortex leads to an increased formation of fat tissue and its increased deposition.

Other fattening experiments were performed with numerous organic and inorganic ammonium compounds, further organic and

inorganic compounds containing no ammonium radical. All compounds had been learned to produce, like ammonia, a shift of the acid-base balance towards acidity.

Stress is to be laid on the statement that acidifying compounds should, when applied to fattening, be administered in a dose producing but a mild acidity for a short time. Otherwise the animals will, instead of increasing their weight, become emaciated and die, overdosage leading to necrosis in the cortex resulting in its hypofunction and, finally, its failure.

It has been learned from the examinations of Pohl and Münzer, Porges, Leimdorfer and Markovici, further Haldane that ammonium chloride produces acidosis. In our next experiments 30 rabbits of identical race were given increasing doses (0.05, 0.1, 0.15 Gr. per kilo body weight) of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  for 5 months, every other day, with intervals free of treatment. The salt was dissolved in water and administered per os (the animals drank the water). The rabbits treated in this way were divided by their original weight in 3 groups containing 10 animals each. Here are the results of the  $\text{NH}_4\text{Cl}$  experiments:

In group 1 the control rabbits displayed a weight increase of  $440 \pm 35$  Gr. on an average in 5 months. The weight increase of the rabbits treated with  $\text{NH}_4\text{Cl}$  was, during the same period,  $930 \pm 85$  Gr. The average difference between the weight plus of the treated animals and that of the controls was 490 Gr. i. e. 111 per cent over the weight increase of the controls. The significant difference was 6.9 corresponding to a relevant deviation.

In group 2 the average weight increase of the controls was  $326 \pm 32$  Gr. that of the treated rabbits  $960 \pm 58$  Gr. The second figure was 634 Gr. i. e. 194 per cent higher than the first one. The significant difference was 10.05.

In group 3 the weight increase of the untreated controls was  $60 \pm 24$  Gr., that of the animals treated for 5 months with ammonium chloride  $820 \pm 58$  Gr. The plus showing itself to the favour of the second figure was 760 Gr. i. e. 1266 per cent. The significant difference was in this group 9.74.

These data show that ammonium chloride does, like ammonia, produce a weight increase considerably exceeding that obtained by simple feeding. Of course, animals of similar age, body weight, race, and feeding, were compared.

On necropsy it could be stated that the weight increase was mainly due to the proliferation of fat tissue i. e. true fattening took place. The fat tissue of the control animals and that of the treated ones was weighed out and compared. There was, on an average, 600 to 1000 Gr. of fat in the rabbits treated with ammonium chloride and 50 to 150 Gr. in the untreated controls. The fat of the treated animals was like the fat of the controls with regard to the percentage of fat, water and connective tissue. In the majority of cases, the weight increase of both groups was greater than the weight of the fat tissue found in the animals. This phenomenon may be due to the fact that the weight of other tissues also increased. The difference between weight plus and



fat weight was greater in the rabbits treated with  $\text{NH}_4\text{Cl}$  than in the untreated ones. It may be inferred from this fact that the weight increase of other tissues was, like the weight increase of the fat tissue, greater in the treated animals than in the untreated ones. In the rabbits the adrenals of which became hypertrophic more glycogen was found in liver and muscles than in the control animals; thus liver and muscles of the experimental animals were enriched in foodstuffs. The fact that in the muscles of the treated animals more solid substances and less water were found than in the untreated controls may be evaluated in the same sense.

The adrenal glands of the treated rabbits were considerably — 123 to 186 per cent — enlarged as compared with the controls. The enlargement was in these cases also due to the thickening of the cortex. Otherwise, the hypertrophy due to ammonium chloride was like that produced by ammonia, aside from the fact that no necrotic foci were found in the adrenals of the rabbits treated with  $\text{NH}_4\text{Cl}$ .

An extract was prepared of the adrenals enlarged during the  $\text{NH}_4\text{Cl}$  therapy with the method of Swingle and Pfiffner. The efficacy of the extract was estimated in white mice by Bomskov-Bahnsen's technique. In these examinations the hypertrophic adrenals exhibited 11.5 times more cortical hormone than normal adrenals did. These results show that an adequate therapy with  $\text{NH}_4\text{Cl}$  enhances the function of the adrenal cortex to a still greater degree (about 100 per cent) than the ammonia treatment.

Thus the enlargement of the adrenal glands, the hyperfunction of the cortex, and the greater increase of the body weight, showed a parallelism in the rabbits treated with ammonium chloride also.

Hypertrophy and hyperfunction of the adrenal cortex, further a considerable increase of body weight, can be accomplished also by adequate doses of ammonium sulfate, ammonium carbonate(!), sodium-ammonium phosphate, ammonium acetate, ammonium lactate, calcium chloride, hydrochloric acid, lactic acid, acetic acid, sodium dihydrophosphate, and ammonium hydrophosphate.

After these observations fattening experiments were initiated with geese.

First the effect of ammonia was examined. To this end, steeped maize was fed to 20 geese deriving from the same hatching twice a day for 5 weeks. Prior to the onset of the experiment the geese were divided into two groups. Each group consisted of 10 geese. The total weight of each group was about identical. After one week of feeding the geese of one of the two groups were given increasing doses of ammonia of proper quantity and dilution through a gastric sound for 4 weeks. The ammonia solution was administered directly before feeding. The geese of the other group served as controls. The results may be summarised as follows.

The starting weight of the control group was 40.1 kilos. This weight increased during 5 weeks to 60.58 kilos. The total increase of weight was 20.48 kilos yielding an average of 2048 Gr. for one goose of this group. The weight of the group of the geese treated with ammonia rose, during the same period and on the same diet,

from 40.00 kilos to 68.48 kilos, yielding a total weight plus of 28.48 kilos and an average weight increase of 2848 Gr. for one goose. The fattening plus i.e. the difference between the average weight increase of the treated and untreated geese respectively was 800 Gr. i.e. a fattening plus of 40 per cent.

The efficiency of fattening may be expressed for practical purposes by the figure stating how many per cent of the foodstuffs consumed has been converted into body weight, in other words, the ratio weight increase: consumed food. Having achieved these calculations we stated that the utilisation of food was 4 per cent better in the geese treated with ammonia.

As it may be seen the experiments have shown that fattening of geese can, like fattening of rabbits, be markedly enhanced by ammonia therapy. The next problem was the selection of the compound which had best proved itself in the fattening experiments with rabbits and to try the effect of this compound in geese.

In order to enhance the fattening of geese two sorts of pills were prepared. One of them contained 1.0 Gr. ammonium chloride and 0.1 Gr. cholesterol acetate each, the other contained merely 1.0 Gr. ammonium chloride evenly distributed in an indifferent vehicle.

The further experiments with the fattening of geese were accomplished at three private farms. Geese of a common race were put at my command at all of the three farms. Both the experimental geese and the controls derived from an identical hatch. The data of 10 treated geese and those of 10 controls were compared. As a total, 70 geese were treated in the experiments and 50 served as controls. The treatment consisted of the administration of a varying number of the pills mentioned at various intervals whereby all groups received a different treatment. The weight of the animals was measured once a week.

Independently of the treatment applied, the weight increase of the geese treated with any of the compounds was invariably greater than the weight increase of the controls.

The greatest plus was observed with those geese treated for 6 days before the fattening period with one pill daily containing  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and cholesterol acetate and during the four weeks of fattening with one pill daily which contained ammonium chloride only. The 10 geese treated by this method displayed a total weight increase of 37.6 kilos during 4 weeks whereas the weight increase of the controls was 23.6 kilos. Thus the treated geese exhibited, in comparison with the untreated animals, a weight plus of 14 kilos corresponding, for one goose, 1.4 kilos i.e. 59 per cent plus increase. The significant difference was 8.04 i.e. relevant.

As for the utilisation of the food it could be established that 13.4 per cent of the maize fed to the control animals had been utilised whereas in the treated group the percentage of utilisation was 21.33 i.e. 7.93 per cent more than in the control group.

In other words: the treated geese reached after 2.5 weeks of fattening the body weight attained by the untreated animals after 4 weeks of fattening.

The average weight of the suprarenal glands was in the treated group 75.6 per cent higher than in the untreated one. Like in our other experiments, the hypertrophy was due to an increase in the number of the cortical cells and their lipoid content. In the musculature of the treated group the percentage of solid constituents was 1.6 higher than in the controls. The difference was due to the fact that the muscles of the treated geese had a higher glycogen content.

The results admit of the conclusion that the treatment applied in the experiments represents a new fattening procedure which excellently lends itself to the fattening of geese and, undoubtedly, other poultry too. The treatment has the advantage of simplicity and cheapness.

In the majority of countries, fat production bases on the fattening of pig. The efficiency of pig fattening is the object of many an economic efforts made in all countries.

The practical experiment of our procedure took place between May 7. and November 30. 1941. In two farms, castrated hogs of identical race, age, and initial weight, were selected for the experiments. The animals were divided in two groups.

The hogs of the first group received once a day, every other day, on the afternoon feeding, 6 Gr. of ammonium chloride partly dissolved in water partly mixed up with the food. The dose corresponded to 0.071 Gr. of the salt per kilo body weight. This therapy was done in the first and second month of the experiment. In the third month there was an interval. In the fourth month the animals were given the same dose of the salt for 3 weeks, then an interval of 1 week followed. In the fifth month a daily dose of 8 Gr. was administered every other day. In the 6th and 7th months no treatment was done.

In the second group of hogs we administered, in the first month, 5 Gr. of ammonium chloride i.e. 0.1 Gr. per kilo body weight every other day. The second month was an interval. In the third, fourth, fifth, and sixth months the daily dose administered for three weeks every other day was 6, 7, 8, and 10 Gr. respectively. The fourth week of each month was an interval. In the 7th month no therapy was applied.

Here are the results of the fattening procedure.

I. Farm of N. M. The total weight of 85 untreated hogs was at the onset of the experiment 7148 kilos representing an average of 84.09 kilos. By the end of the experiment the average weight of a control animal was 187.62 kilos yielding a weight increase of 103.53 kilos.

The quantity of food consumed by one control pig during the 7-month period was 669.93 kilos (fodder produced in the previous year). Thus the control animals utilised 15.46 per cent of the fodder.

The total initial weight of the 83 treated hogs was 6980 kilos yielding an average of 84.09 kilos, like in the control group. The total weight increased during 7 months to 17226 kilos corresponding to an average of 207.5 kilos for one hog. The average weight increase was 123.41 kilos.

The treated hogs consumed 659.82 kilos of fodder of the same year and quality. Thus their utilisation of food was 18.68 per cent.

Ultimately, it may be fairly stated that the average plus-increase of weight was 19.88 kilos per hog in favour of the treated group. The percentage of the increase plus was 19.14. The utilisation of the treated group was 3.22 per cent better than that of the untreated group.

II. Farm of Cs. P. The group fattened without treatment consisted of 56 hogs. Their initial total weight was 2912 kilos, the average initial weight 52 kilos. The total weight of the group was after the 7-month experiment 8400 kilos i.e. the weight of one hog increased by 150 kilos on an average. The average weight increase was 98 kilos.

The control group consumed 620.80 kilos of fodder produced in 1940. Their utilisation of fodder was 15.78 per cent.

The treated group consisted of 49 hogs. Their total weight was at the onset of the fattening experiment 2465 kilos, the average weight was 50.30 kilos. By the end of the experiment their total weight was 8270 kilos, the average weight 170.75 kilos, the average weight increase 120.45 kilos.

The consumption of fodder was 614.3 kilos per hog in the treated group (fodder produced in 1940). The utilisation was in this group 19.25 per cent.

The comparison of the data showed that, in the farm of Cs. P. the treated hogs exhibited a weight increase exceeding that of the untreated animals by 22.45 kilos i.e. 22.9 per cent on an average. The utilisation of food was in the treated group 3.48 per cent better than in the control group.

As to the period of weight increase, the treated hogs reached the weight ultimately attained by the control animals 5 to 6 weeks earlier.

The final conclusion to be drawn says that the treatment applied resulted in a weight increase plus of 20 to 22 kilos (20 to 23 per cent) in comparison with the weight increase observed in fattened but untreated animals.

Both the treated hogs and the controls were slaughtered in the Szeged City Slaughter-House on consecutive days. After the slaughtering the weight of the various kinds of tissues (flesh, organs, etc.) was officially stated. From these data we have learned that 80 per cent of the weight plus (18.1 kilos) consisted of fat whereas 20 per cent (4.35 kilos) fell to the musculature (flesh).

The fat tissue obtained from both the treated and untreated hogs was melted out in the Fat Plant of Szeged City. There it was stated that the fat tissue of the treated hogs displayed no difference, regarding fat, water, and connective tissue, from that of the controls. These data show that the weight increase brought about by the treatment was due to fat accumulation. The percentage of dry substances was in the muscles of the treated hogs 1.09 higher than in the muscles of the untreated animals; the water content was correspondingly lower. The weight increase of the muscles is, on the basis of our rabbit experiments, due to the fact that the hyper-

trophy of the adrenal glands produced by the treatment gives rise to an accumulation of glycogen in the muscles whereby the nutritive value of the latter increases. The experiments of other authors permit of the conclusion that the treatment mentioned may occasionally bring about protein accumulation. This problem should still be examined.

The adrenal glands (and the other endocrine organs) of the treated and untreated hogs were separately examined. On the basis of the determination of their weight we stated that the adrenals of both treated groups were considerably, about 40 per cent, enlarged in comparison with the normal adrenals. An extract of the cortical substance was prepared of the adrenals of both, treated and untreated, groups by Swingle—Pfiffner's method and the efficacy of the extracts was estimated on infantile white mice deprived of their adrenals with Bomskov—Bahnsen's technique. The adrenals of the hogs treated at the farm of N. M. contained 6.92 times, those of the farm of Cs. P. 7.53 times, as much effective substance as the adrenals of the untreated hogs bred at the same farm. These data show that the treatment applied resulted in a hyperfunction of the adrenal glands.

If infantile white mice deprived of their adrenals were treated with the same number of mouse units of cortex hormone made of the adrenals of treated and untreated hogs, the mice to which the extract of adrenals of treated hogs was administered survived for twice as long a time as the mice treated with the adrenal extract of the control hogs. This result is an evidence for the statement that the hormone obtained from the adrenals of treated animals is more stable and effective than that obtained from the adrenals of untreated animals.

These data undoubtedly show that the weight increase brought about by the therapy applied is a sequel of the hyperfunction of the adrenal cortex.

This statement is in full accordance with the observations of other authors (van Herwerden, Fieschi, Cameron and White, Eaton and his co-workers, Thaddea) who produced increase of body weight in experimental animals by repeated parenteral administration of extracts of adrenal cortex. Verzár and al. have demonstrated that the hormone of the adrenal cortex promotes the absorption of fats, carbohydrates and amino acids (proteins) from the intestinal mucosa.

Having compared our results with the data of literature we give following explanation for the mechanism of our fattening procedure. The moderate and temporary shift of the acid-base balance toward acidity enhances the function of the suprarenal cortex. Latter promotes the absorption of food from the bowels whereby the food is better utilised. This is the factor responsible for the increase in body weight. Besides this, the role of other endocrine factors too is to be taken into consideration (hypophysis, diencephalon, etc.). These relationships of the problem demand further investigation. According to our data, the treatment described may serve as an efficient contribution to the increase of fat production.

Our results are very promising from an economic, pharmacological, and therapeutic aspect alike.

These fattening experiments had been finished by the end of 1941. The results were written as a monograph early 1942. Since then, the work has been ready for publication it could, however, not been published because of the war and for economic difficulties. The examinations reported form the base of our further experiments in which the chemical influences acting on other endocrine organs have been examined. The results of the latter investigations should be soon published.

# ÖSSZEFOGLALÁS.

Első rész.

## A mellékvese túltengésére és a túltengett kéreg működésére vonatkozó saját vizsgálataink.

### 1. A mellékvesekéreg-túltengéséről általában.

Röviden ismerteti azokat a módokat, amelyekkel az irodalmi adatok szerint eddig mellékvese hypertrophiát idéztek elő. Így pajzsmirigy etetés, thyroxin befecskendezés, a hypophysis mellső-lebeny thyreotrop hormonjának és corticotrop hormonjának befecskendezése, nagy adag insulin befecskendezés, cholesterolin adagolás, lanolin etetés, ricin-mérgezés, idült ólommérgezés, idült nikotin-mérgezés, thallium-mérgezés, formalin mérgezés, fokozott izommunka, B-avitaminosis stb. egyaránt mellékvesetúltengést okoz. A következő saját kísérleteiben rámutat arra, hogy a szervezet savbázis egyensúlyának az acidoticus irányba tolása által ugyanolyan mellékvesetúltengés idézhető elő, mint a corticotrop hormon által.

### 2. Mellékvesetúltengés előidézése ammoniumhydroxyddal.

1. Huzamosabb időn át másodnaponként — naponként 50—80 ccm  $\frac{1}{2}$ —1%-os  $\text{NH}_4\text{OH}$ -val kezelt házinyulak 2 mellékveséjének együttes súlya 40—142 ctg közt váltakozott. Ennek középértéke 78.22 ctg volt  $\pm 2.98$  középhibával. Ezzel szemben a 41 hasonló súlyú és korú kontroll nyúl 2 mellékveséjének együttes súlya 20—56 ctg, középértékben 40 ctg volt,  $\pm 1.34$  középhibával. A valószínűségi számítás alapján a kezelt és kontroll csoport mellékveséinek átlagsúlya közti valószínű különbség (k) 11.62, ami azt jelenti, hogy ezen különbség feltétlenül jellemző (significans).

2. Megállapítható tehát, hogy az  $\text{NH}_4\text{OH}$ -val kezelt nyulak mellékveséinek átlagsúlya csaknem 100%-al volt nagyobb, mint a kontroll nyulak mellékveséinek átlagsúlya.

3. A mellékvesék súlygyarapodása azok térfogatának megnagyobbodásával jár, ami a kéregállomány jelentékeny kiszélesedéséből származik. A velőállomány csak néha megnagyobbodott megkisebbségben, legtöbbször azonban változatlan maradt, néha pedig sorvadt.

4. A közönséges fényben és a polarisációs fényben végzett szöveti vizsgálat azt mutatta, hogy a kéregállomány mindhárom

rétegében, de különösen a zona fasciculata sejtjeiben a cholesterolin-zsírok és a közömbös-zsírok jelentékenyen felszaporodtak. Emellett azonban a kéreg-sejtek direkt oszlással való szaporodása is kimutatható volt.

5. A hosszabb időn át (néhány hónap) erőteljesebben kezelt házinyulak mellékveséiben a kéregsejtek degeneratioja, necrosisa következett be. Necroticus sejtcsoportok összefolyásából neutralis zsírokat tároló gócok keletkeznek.

6. A kéregállomány elpusztult sejtjei a szomszédos sejtek direct oszlása révén részben pótoltnak, kiterjedt pusztulás nyomán azonban hegesedő kötőszövet szaporodik fel.

### 3. Normális és hypertrophias mellékvesék zsír- és cholesterolintartalma.

1. Az ammoniákkal kezelt nyulak hypertrophisált mellékveséinek súlygyarapodása úgy a szárazanyagtartalom, mint a víziartalom megszaporodásának következménye. A szárazanyagtartalom azonban aránylag nagyobb mértékben szaporodott meg a víztartalomhoz képest. A mellékvesék szárazanyagtartalmának megszapordása elsősorban a zsír- és cholesterolintartalom megnövekedéséből származik. A hypertrophisált mellékvesék zsírtartalma mintegy négy és félszer, cholesterolintartalma pedig mintegy hat és félszer volt nagyobb a normálisnál.

2. A chemiai vizsgálat tehát számszerűleg igazolja a szövettani és polarisatio fényben végzett vizsgálatok azon eredményét, hogy az ammoniákkal kezelt nyulak mellékveséjének kéregállományában a zsír és cholesterolin valóban jelentékenyen megszaporodott.

### 4. A túltengett mellékveséjű nyulak vérnyomása.

1. Az általunk adott  $\text{NH}_4\text{OH}$  adagok hatására a vérnyomás a mérgezés után közvetlenül eleinte mindig sülyedt. Ez a sülyedés eleinte 2—6 óráig tartott és 20—30 Hg mm-t tett ki. A kezelés későbbi folyamán a vérnyomás csökkenése egyre kisebbfokú volt és rövidebb ideig tartott. Az ammoniakadag emelése után azonban ismét kifejezettebbé vált és tovább tartott. Pár hónapi kezelés után a vérnyomás a kezdeti sülyedés megszűntével 10—30 Hg mm-el tartósan a kiindulási érték fölé emelkedett. Egyes esetekben több hónapi kezelés után a vérnyomás fokozatosan a kezdeti érték alá sülyedt (pl. 40 Hg mm-re), végül pedig az ilyen állatok pár hétig tartó vérnyomás-csökkenés után elpusztultak.

2. Vérnyomáscsökkenés tünetei közt elpusztult állatok mellékveséiben terjedelmes pusztulás (necrosis, hegesedés) volt kimutatható. Viszont azon állatok mellékveséiben, amelyeknél mindvégig vérnyomásemelkedést észleltünk, ilyen nagyobb pusztulást sahosem láttunk.

3. A kezdeti vérnyomás sülyedést EDMUNDS-al egyetértőleg a splanchnicusok területén mutakozó vérbőséggel magyarázzuk. A később fellépő állandósult vérnyomásemelkedést a mellékvesék *fokozott működéséből*, a halál előtti állandósult vérnyomáscsökkenést pedig a mellékvese *hypofunctiojából* származtatjuk.



## 5. A túltengett mellékveséjű házinyulak testsúlyának változása.

1. Megállapíthattuk, hogy a huzamosabb ideig  $\text{NH}_4\text{OH}$ -val kezelt házinyulak testsúlya a kezelés kezdetén 2—3 hétig kisebb-nagyobb mértékben csökkent, majd hónapokon át fokozatosan a kiindulási érték fölé emelkedett. A súlygyarapodás egyes esetekben 850—1800 gr-ot ért el. Több (13) állatnál a testsúlygyarapodás mindvégig megmaradt, másoknál (12) viszont az elpusztulásuk előtt pár héttel fokozatos súlycsökkenés lépett fel, úgy, hogy az állat testsúlya az elpusztuláskor akárhányszor már jóval a kiindulási érték alá szállt.

2. A halál előtti súlycsökkenést mutató állatok mellékveséiben kiterjedt kéregpusztulást lehetett kimutatni, amely számos necroticus góc, illetve az ezek nyomán keletkező kötőszövet és heg-szövetképződésben jutott kifejezésre. A mindvégig súlygyarapodást mutató állatok mellékveséiben elhalásos gócokat vagy egyáltalán nem, vagy csak elenyészően kis számban és terjedelemben találunk, hegesedés pedig sohasem volt.

3. A mindvégig mutatkozó hízást a mellékvesék kéregállományának *hyperfunctionójával*, a terminális súlycsökkenést pedig a kéregállomány hypofunctionójával magyarázzuk.

## 6. A mellékvesetúltengés oka.

Mivel bizonyos belső-elválasztású mirigyek kivonatainak meghatározott módon huzamosabb időn át történő adagolása következtében és a különböző mérgező anyagok hatására éppúgy, mint az  $\text{NH}_4\text{OH}$ -mérgezés, illetve kezelés következtében egyaránt acidosis és lipaemia, illetve hypercholesterinaemia keletkezik, úgy látszik, hogy az ilyen behatások esetén létrejövő mellékvesekéregtúltengés nem az adagolt hormonok, vagy mérgező anyagok specifikus hatására, hanem az intoxicatio következményeként fellépő acidosis, lipaemia, illetve hypercholesterinaemia hatására vezethető vissza. Valószínű azonban, hogy az acidosis a hypophysis mellsőlebenyét is izgatva, abban fokozott corticotrop hormon termelést vált ki s ez utóbbi szintén hozzájárul a mellékvesekéreg-hypertrophia létrejöttéhez.

## 7. A túltengett mellékvesekéreg fokozott működésének bizonyítása.

Egészséges, nem kezelt házinyulak mellékveséiből és ammoniumhydroxyddal kezelt házinyulak hypertrophisált mellékveséiből SWINGLE és PFIFFNER kombinált módszerével készített kéregkivonat hatékonyságát hasonlítottuk össze BOMSKOV és BAHNSEN biológiai módszerével infantilis, 9—9.5 gr súlyú, mellékveséjüktől megfosztott fehér egereken a következő eredménnyel:

1. Egészséges, nem kezelt 100 házinyul összesen 42.34 gr-ot kitevő mellékveséjéből 28.23 ccm olyan vizes kivonanyagot készítettünk, amelynek 1 ccm-ében 1.5 gr friss mellékvesének megfelelő kéreghatóanyag volt.

2. 50 hasonló súlyú, előzetesen három hónapig másodnaponként 50—70 ccm  $\frac{1}{2}\%$ -os  $\text{NH}_4\text{OH}$ -val kezelt házinyul összesen 36.75

gr mellékveséjéből 24.5 ccm olyan vizes kivonatot készítettünk, amelynek 1 ccm-ében ugyancsak 1.5 gr friss, de hypertrophisált mellékvesének megfelelő kéreghatóanyag volt.

3. A nem kezelt nyulak mellékveséjéből készült kéregkivonat 1 ccm-e 5.35, az  $\text{NH}_4\text{OH}$ -val kezelt nyulak hypertrophisált mellékveséjéből készült kivonat 1 ccm-e pedig 17.88 corrigált hatásértékű corticodynamias egységységnek (CME) megfelelő kéreghatóanyagot tartalmazott.

4. Megállapítható tehát, hogy az  $\text{NH}_4\text{OH}$ -val kezelt nyulak mellékveséiben azonos mirigysúlyra számítva közel  $3\frac{1}{2}$ -szer, a hypertrophia fokának (73.59%) figyelembe vételével pedig mintegy 6-szor annyi kéreghatóanyag található, mint a nem kezelt nyulak mellékveséiben.

Ezzel kétségtelen bizonyítékot szolgáltatunk arra, hogy:

5. A mellékvesekéreg működése külső, vegyi behatások alkalmazásával jelentékenyen fokozható.

6. Az ammoniákkal kezelt nyulak mellékveséjének kéregállománya a hypertrophia fokát többszörösen meghaladó, jelen esetben mintegy hatszorosan fokozott működést (hyperfunctio) fejt ki a nem kezelt nyulak mellékvesekéregéhez viszonyítva.

#### 8. A mellékvesekéreg lipid tartalma és működése közötti összefüggés.

Vizsgálataink szerint kétféle mellékvesehypertrophia különböztethető meg.

a) *Hyperfunctioval járó hypertrophia*, amikor a kéregsejtek lipid tartalma, elsősorban a *cholesterin* megszorodott, a kéregsejtek megnagyobbodtak és sokszor meg is szaporodtak. Az ilyen mellékvesékben a kéreglipoidok, elsősorban a *cholesterin* szaporodásával párhuzamosan növekszik a kéreghormon mennyisége. Más szóval a kéreglipoidok, elsősorban a *cholesterin* felszorodása és a kéregállomány hyperfunctioja párhuzamosan halad egymással.

b) *Hypo-functioval járó hypertrophia*. Ennél a mellékvesék nagyobbak ugyan a rendesnél, a kéregsejtekben vagy azokon kívül azonban főként a közömbös zsírok szaporodtak fel nagyobb mértékben és aránylag csak kevés *cholesterin*-zsír található. E mellett a kéregállományban terjedelmes sejtpusztulás (degeneratio, necroticus göcök, vérzések, hegyszövet képződés) figyelhető meg.

#### 9. A túltengett mellékveséjű házinyulak vérsérumanak natrium- és kálium-tartalma.

Kísérleteinkben előbb egy adag 60 ccm  $\frac{1}{2}\%$ -os  $\text{NH}_4\text{OH}$  hatását vizsgáltuk 6 nyúl vérsérumanak natrium és kálium tartalmára. Majd 22 nyúlban 10 héten át másodnaponként gyomorsondán keresztül adott 50—70 ccm  $\frac{1}{2}\%$ -os  $\text{NH}_4\text{OH}$  kezelés által mellékvesetúltengést idéztünk elő s a kezelés alatt és azután hetenként vizsgáltuk az állatok vérsérumanak natrium és kálium tartalmát a következő eredménnyel:

1. Egy adag  $\text{NH}_4\text{OH}$  hatására a serum Na tartalma már  $\frac{1}{2}$  óra múlva *csökkent*. A Na csökkenés 2 óra múlva érte el mély-

pontját; 20 óra múlva kb. ismét a kiindulási értékre tért vissza, 48 óra múlva pedig már kissé a kiindulási érték fölé emelkedett.

2. Egy adag  $\text{NH}_4\text{OH}$  beadása után a serum K  $\frac{1}{2}$  óra múlva ugyancsak *csökkent*. A serum K csökkenése azután fokozatosan kifejezettebbé vált s mélypontját az ammoniák beadása után 20 óra múlva érte el, 48 óra múlva pedig vagy visszatért a kiindulási értékre, vagy pedig még akkor is kissé az alatt maradt.

3. Az ammoniák heveny hatása következtében létrejövő serum Na és K csökkenés a szervezet szempontjából alkáli veszteséget jelent, ami teljesen összhangban van azon korábbi megállapításunkkal, hogy az  $\text{NH}_4\text{OH}$  hatására a serum tartalék alkálija csökken, hydrogenion-concentratioja pedig növekszik, vagyis acidosis keletkezik.

4. Tartós ammoniákkezelés hatására nyulak vérserumának Na tartalma fokozatosan *megszaporodott* és a kezelés abbahagyása után két hét múlva is jelentékenyen több volt a kiindulási értéknél.

5. Tartós ammoniák adagolás következtében a vérserum K tartalma jelentékenyen csökkent és a kezelés abbahagyása után két hét múlva is lényegesen a kiindulási érték alatt maradt.

6. Tekintettel arra, hogy a túltengett mellékveséjű nyulak vérserumának Na és K tartalma ellentétes irányú eltolódást mutat, mint amilyen irányban mellékveseelégtelenség alkalmával szokott eltolódni, felvehető, hogy az egyidőben mutatkozó serum Na emelkedés és serum K csökkenés a mellékvesekéreg hyperfunctioja következtében jött létre. Emellett szól az is, hogy a heveny ammoniák hatással ellentétben az elhúzódó kezelés alkalmával a serum Na emelkedése mutatkozott.

7. Ezek alapján az egyidejű serum Na emelkedést és serum K csökkenést a fokozott mellékveseműködés élőben is kimutatható jeleként foghatjuk fel.

8. Vizsgálataink tehát egyrészt újabb bizonyítékokat szolgáltatnak a hypertrophisált mellékvesék fokozott működésére, másrészt pedig módot nyújtanak arra, hogy a mellékvesekéreg fokozott működését élőben is ki tudjuk mutatni.

#### 10. Hyperfunctios hypertrophias mellékvesék kéregkivonatának hatása mellékveséjüktől megfosztott fehér egerek máj- és izomglykogen tartalmára.

1. Normális és túltengett mellékvesékből készült kéregkivonat hatására mellékvesenélküli fehér egerek máj- és izomglykogen tartalma a befecskendezett kéregkivonat mennyiségével egyenes arányban növekszik, vagyis több kéreghormon nagyobb fokú glykogenképződést eredményez.

2. A túltengett mellékvesékből készült kéregkivonat befecskendezése után lényegesen több glykogen található a májban és az izomzatban, mint ugyanannyi hormonegységet (egéregységet) tartalmazó, de normalis mellékvesékből előállított kéregkivonat befecskendezésének hatására.

3. Ezzel biológiai bizonyítékot nyertünk arra, hogy a szervezet életbentartásához szükséges hormon (vitalhormon) nem azonos a glykogenképződést elősegítő anyaggal. Más szóval: a mellék-

vesekéreg (egyebek mellett) az ú. n. vitalhormon mellett még olyan hatóanyagot is termel, ami a glikogénképzést elősegíti.

4. A hyperfunctios mellékvesekéregben nemcsak az életben-tartáshoz szükséges (vital) hormon, hanem a glikogénképző hormon is nagyobb mennyiségben képződik, mint a normalis működésű mellékvesékben.

5. Az ammoniak-kezelésre előálló hyperfunctios mellékvesekéregben a glikogénképződést elősegítő anyag nagyobb mértékben szaporodott meg, mint az életbenmaradáshoz szükséges (vital) hormon.

## **11. Hypertrophiás (hyperfunctios) mellékveséjű házinyulak máj- és izomglikogén tartalma.**

1. Öt hónapon át végzett ammonium sulfát, ammonium carbonat, natrium-ammonium phosphat, ammonium acetat, ammonium lactat, és calcium chlorid kezelés hatására házinyulak mellékveséi jelentékenyen megnagyobbodtak.

2. Az ily módon hypertrophisalt mellékveséjű házinyulak májának glikogéntartalma a rendeshez viszonyítva középértékben 186—319%-al, izomzatának glikogéntartalma pedig 43—77%-al megnövekedett.

3. A máj és izom glikogéntartalmának növekedése annál nagyobb fokú volt, minél nagyobb mellékvesehypertrophiát okozott az alkalmazott vegyület.

4. A hypertrophias mellékveséjű nyulak májának és izomzatának glikogengazdagodása a mellékvesék kéregállományának fokozott működésére vezethető vissza. Ezzel újabb bizonyítékot szolgáltatunk arra, hogy az alkalmazott vegyületek hatására kifejlődő túltengett mellékvesék kéregállománya fokozott működést fejt ki.

5. Eredményeink alapján felmerül annak lehetősége, hogy a mellékvesék működésfokozása, vagy hypertrophias-hyperfunctios mellékvesék kéregkivonatának adagolása által a diabetes gyógyítását esetleg eredményesebbé tehetnénk.

## **12. A mellékvesekéregműködés chemiai befolyásolhatóságának bizonyítékai és jelentősége.**

A túltengett mellékvesekéreg fokozott működésének több bizonyítékát találtuk. Ezek a bizonyítékok három főcsoportba oszthatók: I. Szöveti jelenségek: 1. Vértörzs a kéregállományban, 2. a kéregsejtek szaporodása (sejtosztlások), 3. a kéregsejtek megnagyobbodása, 4. a kéregsejtek magjának chromatindus volta, 5. a kéregsejtek lipid tartalmának (az egyes és kettős fénytörésű zsíroknak) görcsövileg észlelhető megszorodása. II. Chemiai jelenségek: 6. A mellékvese összlipoidtartalmának ( $4\frac{1}{2}$ -szeres) megszorodása. 7. A mellékvese cholesterin tartalmának ( $6\frac{1}{2}$ -szeres) megszorodása. 8. A mellékvese kéreghormon tartalmának (6-szoros) megszorodása. 9. A vérserum Na tartalmának állandósult emelkedése. 10. A vérserum K tartalmának állandósult csökkenése. III. Biológiai jelenségek: 11. Vérnyomásemelkedés. 12. Testsúlygyarapodás. 13. A hypertrophias (hyperfunctios) mellékvesék kéregkivonata nagyobb mértékben növeli a mellékvesenélküli egerek máj és izomglikogén

tartalmát, mint a normalis mellékvesék ugyanolyan mennyiségű (egéregységnyi) kéregkivonata. 14. A túltengett mellékveséjű házi-nyulak máj- és izomglikogen tartalmának nagyfokú megszorodása.

A felsorolt jelenségekkel járó hyperfunctios hypertrophia vizsgálataink szerint olyankor keletkezett, amikor az alkalmazott kezelés (chemiai behatás) nem volt túlságosan erőteljes, illetve a szervezet savbázis egyensúlyának savanyú irányú eltolódása csak mérsékelt fokú volt.

Túlságba vitt kezelés (nagy, vagy gyorsan emelkedő adagok gyakori adása), illetve a savbázis egyensúlyának nagyobb fokú eltolódása a savanyú irányban, a mellékvesék kéregsejtjeinek degeneratioját és góconként mutatókozó elhalását idézheti elő. Ezen elváltozások viszont a kéregsejtek *csökkent működését* eredményezik. Így alakulhat át az előzetesen hypertrophisált és hyperfunctionáló mellékvesekéreg a túlságos kezelés (illetve súlyosabb acidosis) következtében *hyperfunctios hypertrophiává*, amely dacára annak, hogy nagyobb a rendesnél, a kéregsejtek degeneratioja és pusztulása következtében csökkent működést fejt ki. A *kéreghypofunctio* jelének foghatjuk fel a testsúlycsökkenést és vérnyomáscsökkenést, a mellékvesékben pedig a kéregállományban mutatókozó degeneratio jelenségeket és nektroticus góccokat (ha nagyobb számúak és terjedelműek) s az ezek nyomán keletkező kötőszövet, illetve hegyszövetképződést, továbbá a kéreglipoidok, főként pedig a cholesterol mennyiségének csökkenését és a közömbös zsírok gócszerű felhalmozódását.

Hangsúlyozni kívánjuk tehát, hogy az ammoniák (vagy más acidosist keltő anyagok) túlادagolása által, azaz a savbázis egyensúlyának a megengedhetőnél nagyobb mértékben az acidoticus irányba való eltolása esetén nem mellékvesekéreg hyperfunctiót, hanem a kéregsejtek pusztulása folytán kéreghypofunctiót idézhetünk elő, ami már esetleg nem kívánt káros következményekkel járhat. Éppen ezért mindazon esetekben, amikor kéreghyperfunctiót kívánunk előidézni, a kezelést kis adagokkal kezdjük, adagemelést pedig (amire szükség lehet) csak fokozatosan, a testsúly gyakori ellenőrzése mellett, és tünetmentesség esetén eszközölhetünk. Súlycsökkenés esetén az adagok csökkentése, esetleg kezelési szünet válik szükségessé.

Megállapításaink tehát bizonyítékokat szolgáltatnak arra, hogy külső beavatkozással a belső secretios mirigyrendszer egyik tagját, a mellékvesét, fokozott (erőteljes kezeléssel pedig csökkent) működésre lehet bírni. S mivel ez lehetségesnek bizonyult a mellékvesékre nézve, feltehető, hogy ugyanilyen lehetőség áll fenn a többi belső-elválasztású mirigyekre nézve is. Ezáltal nagy perspektívák nyíltak meg számunkra a belsőelválasztású mirigyek működésének további tanulmányozására, azok működésének befolyásolására, irányítására.

Hogy a belsőelválasztású mirigyek működésének irányítása által milyen lehetőségek birtokába juthatunk, azt első pillanatra minden vonatkozásban szinte lehetetlen felbecsülni. Ezek a lehetőségek az elméleti megismerésen kívül gyakorlati, nevezetesen therapiás, állattenyésztési, fajnemesítési, örökléstani és gazdasági téren mozognak. Kísérleteink eredményeinek egyik gazdaságilag is kihasználható megállapítása az állatok hizásának fokozására vonatkozik. Az ezzel kapcsolatos vizsgálatainkról a következő részben számolunk be.



## Második rész.

### Hízalás a mellékvesekéreg működésfokozása által.

Fenti megfigyeléseinkből kiindulva a mellékveseműködés és a súlygyarapodás közötti összefüggés kérdését behatóbban tanulmányoztuk tovább. Ebből a célból előbb 100 azonos fajú házinyulat 8 hónapon át  $\text{NH}_4\text{OH}$ -al kezeltünk, 30 ugyanolyan fajú nyulat pedig kezelés nélkül kontrollként azonos táplálékon tartottunk.

Úgy a kezelt, mint a kontroll nyulakat kezdeti súlyuk szerint 3 csoportba osztottuk. Az első súlycsoportba 40 kezelt és 10 kontroll nyúl került, amelyeknek kezdeti súlya 2200—2500 gr közt váltakozott. A második súlycsoportba ugyancsak 40 kezelt és 10 kontroll nyúl jutott. Ezeknek kezdeti súlya 2550—3000 gr volt. A harmadik súlycsoportba 20 kezelt és 10 kontroll nyúl került 3050—3600 gr kezdeti súllyal. Az  $\text{NH}_4\text{OH}$  adagolása gyomorsondán keresztül történt, úgy, hogy az állatok másodnaponként 50—70 ccm  $\frac{1}{2}\%$ -os oldatot kaptak.

A súlymérések adatait röviden a következőkben foglalhatjuk össze:

Az első súlycsoport nem kezelt kontroll nyulai a 8 hónap alatt fejenként középértékben  $650 \pm 38$  gr-t, az  $\text{NH}_4\text{OH}$ -val kezelt első csoportbeli nyulak pedig fejenként és középértékben  $1460 \pm 103$  gr-ot gyarapodtak, vagyis 810 gr-al többet, mint a kontroll csoport nyulai, ami 124%-os gyarapodástöbbletnek felel meg. A statisztikai számítások alapján azt kaptuk, hogy a significans differencia (S. D.) = 7.36, ami azt jelenti, hogy a mutatkozó súlytöbblet feltétlenül jellemző.

A második súlycsoport nem kezelt kontroll nyulainak súlygyarapodása fejenként középértékben  $560 \pm 51$  gr-ot tett ki, ezzel szemben az  $\text{NH}_4\text{OH}$ -val kezelt nyulak ezen idő alatt fejenként és középértékben  $1445 \pm 145$  gr-ot gyarapodtak, vagyis 885 gr-al többet, mint a kontroll nyulak, ami 158%-os gyarapodástöbbletnek felel meg. A második súlycsoportra számított S. D. értéke 5.80 volt, vagyis ezen csoport kezelt nyulainak súlytöbblete is jellemző.

A harmadik súlycsoport kontroll nyulai a 8 hónap alatt fejenként középértékben  $180 \pm 30$  gr-ot híztak. Ezzel szemben ugyanannyi idő alatt az  $\text{NH}_4\text{OH}$ -val kezelt nyulak fejenként középértékben  $1024 \pm 69$  gr-ot, vagyis 844 gr-al többet híztak mint a hasonló kezdeti súlyú kontroll nyulak, ami 468%-os hízástöbbletnek felel meg. A harmadik súlycsoportra vonatkozó statisztikai számítások szerint S. D. = 11.25, ami az észlelt súlykülönbség jellemző voltát mutatja.

Kitűnt tehát, hogy az  $\text{NH}_4\text{OH}$ -val kezelt nyulakon valóban lényegesen nagyobb súlygyarapodás érhető el, mint amilyen súlygyarapodás a hasonló kezdeti súlyú, azonos fajú és korú, ugyanúgy táplált, de nem kezelt kontroll nyulakon ugyanazon idő alatt volt észlelhető. Az állatok boncolásakor megállapíthattuk, hogy a súlytöbblet elsősorban a zsírszövet nagymérvű megszaporodására, azaz valódi hízásra vezethető vissza. Azt találtuk ugyanis, hogy a kezelt nyulak bélfodri-, vesék körüli-, továbbá szívburki zsírszövege és a bőr alatti zsírszövege is tetemesen megszaporodott.

Mivel az  $\text{NH}_4\text{OH}$ -val kezelt házinyulak mellékveséi minden esetben túltengtek és az azokból készített kéregkivonat mintegy hatszor több volt, mint a nem kezelt, kontroll nyulak ugyanazon súlyú mellékveséiből nyert kéregkivonat, bizonyítottan vehettük azon korábbi feltevésünket, hogy a fokozott mellékvesekéregműködés nagyobb fokú zsírszövetképződéshez, azaz fokozott hízáshoz vezet.

Számos szerves és szervetlen ammoniak vegyülettel és több más szerves és szervetlen nem ammoniak vegyülettel újabb hízlalási kísérleteket végeztünk házinyulakon. Az alkalmazott vegyületek olyanok voltak, amelyekről mások vagy magunk megállapíthattuk, hogy ugyanúgy mint az  $\text{NH}_4\text{OH}$  a szervezet chemizmusát a savanyú irányba tolják el.

Hangsúlyozni kívánom azonban, hogy az acidoticus hatású vegyületekből hízállás esetén sohasem szabad annyit adagolni, hogy valódi acidosis álljon elő, hanem az adagokat úgy kell megválasztani, hogy azok hatására csak enyhé „acidoticus irányú eltolódás” álljon elő rövid időre, mert ellenkező esetben az állatok nem híznak, hanem fogynak, sőt elpusztulhatnak, mivel túlادagolás esetén a mellékvesekéregben necroticus gócok keletkeznek, ami a mellékvesekéreg működésének csökkenését vonja maga után.

Pohl és Münzer, Porges, Leimdörfer és Markovici, továbbá Haldane vizsgálataiból ismeretes, hogy az  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a szervezetben acidosist okoz. A következő kísérleteimben 30 azonos fajú házinyulnak 5 hónapon át közbeiktatott kezelésmentes időszakokkal váltakozva, fokozatosan emelkedő adagokban testsúly-kilogrammonként  $0.05-0.1-0.15$  gr(!)  $\text{Cl}$ -t adtunk másodnaponként ivóvizükben oldva. Az így kezelt nyulakat kiindulási súlyuk alapján az előbbiekhöz hasonlóan 3 súlycsoportba osztottuk. Minden súlycsoportba 10—10 nyúl került. Az öt hónapig tartó  $\text{NH}_4\text{Cl}$  kezelés eredménye a következőkben foglalható össze:

Az első súlycsoport kontroll állatainak súlya az 5 hónap alatt fejenként középértékben  $440 \pm 35$  gr-ot gyarapodott. Ezzel szemben ugyanazon idő alatt az  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -al kezelt azonos kezdeti súlyú nyulak súlya fejenként középértékben  $930 \pm 85$  gr-ot növekedett, vagyis 490 gr-al többet, mint a kontroll nyulaké, ami 111%-os hízástöbbletnek felel meg. A statisztikai számítások szerint az S. D. = 6.9 volt, ami a hízástöbblet jellemző volta mellett szól.

A második súlycsoport kontroll nyulai az 5 hónap alatt fejenként középértékben  $326 \pm 32$  gr-ot híztak. Ezzel szemben a hasonló kezdeti súlyú  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -el kezelt nyulak súlya egyenként középértékben  $960 \pm 58$  gr-ot gyarapodott, vagyis 634 gr-al többet, mint a kontroll nyulaké, ami 194%-os hízástöbbletnek felel meg. A S. D. értéke ennél a csoportnál 10.05 volt.

A harmadik súlycsoport nem kezelt kontroll nyulai az 5 hónap alatt fejenként középértékben mindössze  $60 \pm 24$  gr-ot híztak. Ezzel szemben ugyanannyi idő alatt a hasonló kezdeti súlyú  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -al kezelt nyulak középértékben fejenként  $820 \pm 58$  gr-ot híztak, vagyis 760 gr-al többet, mint a kontroll nyulak, ami 1266%-os hízástöbbletnek felel meg. Az S. D. értéke ennél a csoportnál 9.74 volt, ami a hízástöbblet jellemző voltára utal.

Mindezekből tehát kitűnik, hogy az  $\text{NH}_4\text{Cl}$  kezelés hasonlóan az  $\text{NH}_4\text{CH}$  kezeléshez, lényegesen nagyobb fokú súlygyarapodást eredményez, mint amennyit ugyanazon idő alatt az azonos kezdeti súlyú, azonos fajú és korú, ugyanúgy táplált, nem kezelt kontroll nyulak súlya emelkedett.

Az állatok boncolása alkalmával megállapíthattuk, hogy az  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -el kezelt nyulak gyarapodástöbblete is elsősorban a zsírszövet nagyobb mérvű megszorodása folytán állott elő, vagyis valódi hízásról volt szó. A kontroll és az  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -el kezelt nyulak zsírszövetének súlyát megmértük és összehasonlítottuk egymással. Eredményül azt kaptuk, hogy amíg a nem kezelt kontroll házinylak zsírszövetének súlya 50—150 gr, addig az  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -el kezelt nyulak zsírszövetének súlya 600—1000 gr. volt. A kezelt nyulak zsírszövetének zsír, töpörtő és víztartalma ugyanakkora volt, mint a nem kezelt kontroll nyulak zsírszövetének megfelelő anyagai. A kezelt és a kontroll nyulak súlygyarapodása többnyire nagyobb volt, mint a található zsírszövet súlya, ami azt mutatja, hogy a zsírszöveten kívül a többi szövetfeleség súlya is megnövekedett. Az összegyarapodás és zsírszövet súlya közti különbség a kezelt nyulakénál nagyobb volt, mint a kontroll nyulaknál, ami arra utal, hogy a kezelt nyulakban nemcsak a zsírszövet súlya, hanem a többi szövetfeleség súlya is nagyobb mértékben gyarapodott, mint a kontroll nyulakban. Ennek egyik okát abban találtuk, hogy a túltengett mellékveséjű nyulak májának és izomzatának glikogen tartalma a kontroll nyulakéhoz viszonyítva nagymértékben megszorodott, ami ezen szövetfeleség tápértékgazdagodását jelenti. Emellett szól az a körülmény is, hogy a kezelt nyulak izomzatának szárazanyagtartalma megnövekedett, víztartalma pedig ugyanannyival csökkent.

Az  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -el kezelt nyulak mellékveséi a kontrollokéhoz viszonyítva mintegy 123—186%-kal megnagyobbodtak. A mellékvesetúltengést itt is a kéregállomány kiszélesedése okozta és az ugyanolyan jellegű volt, mint amilyen az  $\text{NH}_4\text{OH}$  kezelés alkalmával mutatkozott, azzal a különbséggel, hogy ezekben elhalásos gócot nem találtunk.

Az  $\text{NH}_4\text{Cl}$  kezelés hatására megnagyobbodott nyúlmellékvesékből Swingle és Pfiffner módszerével kéregkivonatot készítettünk és annak hatásfokát Bomskov és Bahnsen szerint fehér egereken kititráltuk. Az eredmény az volt, hogy ezek a mellékvesék 11.5-szer több kéreghormont tartalmaztak, mint a normális nyúlmellékvesék, ami azt mutatja, hogy megfelelő  $\text{NH}_4\text{Cl}$  kezeléssel a mellékvesék kéregműködése még nagyobb (kb. 100%-al) mértékben fokozható, mint az  $\text{NH}_4\text{OH}$  kezeléssel.

A mellékvesék megnagyobbodása, illetve a mellékvesekéreg fokozott működése, valamint a nagyobb hízás párhuzamossága tehát az  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -el kezelt nyulakban is igazolható volt.

Mellékvesekéreg túltengést, fokozott mellékvesekéregműködést és jelentékeny hízásfokozódást értünk el még ammoniumsulfát, ammoniumcarbonát(!), nátriumammoniumphosphát, ammoniumacetat, ammonium-lactat, calcium-chlorid, acidum hydrochloricum, ac. lacticum, ac. aceticum, natrium dihydrophosphat, ammoniumhydrophosphat megfelelő adagolása által is.



Ezen tapasztalatok után *libákon* végeztünk hizlalási kísérleteket.

Először libákon is az  $\text{NH}_4\text{OH}$  hatását próbáltuk ki. Ebből a célból 20, egy költésből származó testvér parlagi libát tömtünk hizlalás végett naponta kétszer, áztatott szemes tengerivel 5 héten át. Az állatokat a kísérlet megkezdése előtt 2 csoportba osztottuk, úgy, hogy egy-egy csoportba 10—10 liba került. Mindegyik csoport állatainak összsúlya a tömés megkezdésekor kb. azonos volt. 1 heti tömés után az egyik 10-es csoport libáinak gyomorscandán keresztül fokozatosan emelkedő adagokban 4 héten át megfelelő mennyiségű és hígítású  $\text{NH}_4\text{OH}$ -t adagoltunk, mindig közvetlenül a tömés előtt. A másik 10-es csoport tagjai az előbbi csoportéval azonos tömés mellett kezelésben nem részesültek. Ezek voltak a kontroll állatok.

A tömés és kezelés eredménye a következőkben foglalható össze:

A 10 kontroll liba súlya az 5 hét alatt az eredeti 40.100 kg-ról 60.580 kg-ra emelkedett, vagyis összesen 20.480 kg-ot hizott, amiből 1 kontroll lúdra középértékben 2048 gr hízás esik. Ezzel szemben az  $\text{NH}_4\text{OH}$ -val kezelt 10 liba súlya ugyanannyi idő alatt, ugyanolyan táplálás mellett az eredeti 40.00 kg-ról 68.480 kg-ra növekedett, vagyis a 10 kezelt liba összesen 28.480 kg-ot hizott, amiből egy kezelt libára középértékben 2848 g hízás esik. Az  $\text{NH}_4\text{OH}$ -val kezelt 10 liba tehát 8.00 kg-al hizott többet, amiből egy-egy libára középértékben 800 gr hízástöbblet jut. Ez kereken 40%-os hízástöbbletet jelent.

A gyakorlatban a hizlalás eredményességét azzal a százalékszámmal szokás kifejezni, amely azt tünteti fel, hogy az állatok az elfogyasztott takarmány hány százalékát fordították testsúlygyarapodásra, másszóval, hogy az elért testsúlygyarapodás az elfogyasztott takarmány hány százalékának felel meg. Az erre vonatkozó számítások elvégzése alapján azt kaptuk, hogy az  $\text{NH}_4\text{OH}$ -val kezelt libák takarmányértékesítése 4%-al volt jobb, mint a testvér kontroll libáké.

Jelen kísérleteink tehát bizonyosságot szolgáltatnak arra, hogy az  $\text{NH}_4\text{OH}$  kezeléssel nemcsak a nyulak, hanem a libák hízását is figyelemreméltóan lehet fokozni. Legközelebbi feladatunk ezekután az volt, hogy a nyulakon alkalmazott és hizlalásra bevált vegyületek közül a gyakorlati követelményeknek megfelelőt libákon is kipróbáljuk.

Libák hízásának fokozására kétféle labdacsof készítettünk. Az egyik lablacsof 1.0 gr ammoniumchloridot és 0.1 gr ecetsavas cholesterint tartalmazott, a második labdacsof pedig csupán 1.0 gr  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -t a megfelelő hatástalan vivőanyagba egyenletesen elosztva.

Libákon végzett további hizlalási kísérleteimet 3 magángazdaságban végeztem. Mindhárom helyen parlagi ludakat bocsájtottak rendelkezésemre és úgy a kontroll, mint a kezelt libák testvérek voltak és azonos költésből származtak. Mindig 10 kezelt és 10 kontroll liba hízási adatait hasonlítottuk össze. A kísérleti hizlalást összesen 120 libán végeztük. Ezek közül 50 liba kontrollként szerepelt, 70 liba pedig megfelelő kezelésbe részesült. A kezelés az előbb említett kétféle labdacsof különböző variációjú adagolásával, tehát

minden csoportnál más-más módon történt. Az állatok súlyát hetenként mértük.

A különböző kezelési módok alkalmazásával kezelt libák hízása mindig számottevően nagyobb volt, mint a megfelelő kontroll libáké.

Legnagyobb hízástöbbletet azokon a libákon nyertünk, amelyek a tömés megkezdése előtt előkezelésként 6 napon át naponta egy olyan labdacsozt kaptak, amelyeknek hatóanyaga  $\text{NH}_4\text{Cl}$  és ecetsavas koleszterin megfelelő adagjából állott, a tömési idő alatt pedig 4 héten át naponta egy olyan labdacsozt, amely csak  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -t tartalmazott hatóanyagként. Az ily módon kezelt 10 liba a 4 hetes tömési, illetve kezelési idő alatt összesen 37.60 kg-ot hízott, ezzel szemben az ugyanúgy táplált, de nem kezelt 10 kontroll liba csak 23.60 kg-ot. Az így kezelt 10 liba tehát összesen 14 kg-al hízott többet, mint a 10 kontroll liba. Ez azt jelenti, hogy 1—1 kezelt liba középértékben 1.4 kg-al hízott többet, ami 59%-os hízástöbbletnek felel meg. A statisztikai számítások szerint a  $S. D. = 8.04$  volt, ami azt jelenti, hogy a kapott hízástöbblet feltétlenül jellemző.

A takarmányértékesítésre nézve azt kaptuk, hogy amíg a kontroll ludak az elfogyasztott tengeri 13.4%-át, addig a jelzett módon kezelt libák a beléjük tömött tengeri 21.33%-át hasznosították hízás formájában, vagyis 7.93%-al többet, mint a kontroll libák.

A hízás időtartamát tekintve az a megállapítás tehető, hogy a jelzett módon kezelt libák már  $2\frac{1}{2}$  heti tömés után elérték azt a testsúlyt, amit a kontroll libák csak 4 heti tömés után értek el.

A kezelt libák mellékveséinek súlya középértékben 75.6%-al nagyobb volt, mint a kontroll libák mellékveséinek súlya. A mellékvesehypertrophia itt is a kéregsejtek lipid tartalmának megszaporodása és sejtoszlások következtében jött létre. A kezelt libák izomzatának szárazanyagtartalma 1.60%-al több volt, mint a kontroll libáké, ami a kezelt libák izomzatának nagyobb glikogen tartalmára vezethető vissza.

Kísérleteink eredményei tehát azt mutatják, hogy az alkalmazott kezelésben olyan új hízaló eljárás birtokába jutottunk, amely libák és minden bizonnyal más szárnyasok hízásának fokozására kiválóan alkalmas. A kezelés előnye, hogy olcsó és igen egyszerű.

A legtöbb országban zsírtermelésre elsősorban sertéseket hizálnak. A *sértéshizálás* eredményesebbé tétele széles gazdasági körök legfőbb törekvése közé tartozik.

A gyakorlati kipróbálás sertéseken 1941. év május 7.-e és november 30.-a közti időben két gazdaságban, azonos fajú és korú, hasonló kezdeti súlyú, ivartalanított mangalica sertések két részre osztott falkáján történt.

A sertések kezelése a következőképpen történt:

Az I. csoportbeli kezelt sertések az első és második hónapban másodnaponként egyszer az esti etetéskor fejenként 6 gr  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -t kaptak vízben feloldva és a pépes eledelbe elkeverve, amiből 1 kg testsúlyra 0.071 gr  $\text{NH}_4\text{Cl}$  esett. A 3. hónapban kezelésszünet volt. A 4. hónapban 3 héten át másodnaponként ugyancsak 6 gr  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -t kapott egy-egy sertés, ami után 1 heti kezelésmentes időszak következett. Az 5. hónapban másodnaponként 8 gr  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -t kapott egy-egy sertés, a 6—7. hónapban nem volt kezelés.

A II. csoportbeli sertések az első hónapban másodnaponként és fejenként 5 gr  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -t kaptak, amiből 1 kg testsúlyra 0.1 gr esett. A második hónapban kezelési szünet volt. A harmadik hónapban 6 gr, a negyedik hónapban 7 gr, az ötödik hónapban 8 gr, a hatodik hónapban 10 gr  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -t kapott egy-egy állat másodnaponként 3 héten át, majd mindig 1—1 heti kezelési szünet volt. A 7. hónapban a kezelés teljesen szünetelt.

A hizlalás eredményeit a következőkben foglalhatjuk össze:

I. Az N. M. hizlaldájában a kezelés nélkül hizlalt 85 kontroll sertés össz-súlya a próbahizlalás megkezdésekor 7148 kg volt, tehát 1—1 kontroll sertés kiindulási átlagsúlya 84.09 kg-ot tett ki. Ezen kezdeti súlyról a 85 kontroll sertés össz-súlya 187.62 kg-ra növekedett. Egy-egy kontroll sertés tehát ezen idő alatt átlagértékben 103.53 kg-ot hizott.

Egy-egy kontroll sertés a 7 hónapos hizlalási idő alatt középértékben összesen 669.93 kg 1940. évi termésű takarmányt fogyasztott el. Ezek alapján a kontroll sertések takarmányértékesítése 15.46% volt.

Ezzel szemben a 83 kezelt sertés kiindulási össz-súlya 6980 kg volt, amiből egy-egy sertés átlagsúlya ugyancsak 84.09 kg-ot tett ki. Ezen kezdeti súlyról a 83 kezelt sertés össz-súlya a 7 hónap alatt 17226 kg-ra növekedett, vagyis egy-egy kezelt sertés átlagsúlya 207.50 kg-ra emelkedett. Egy-egy kezelt sertés tehát a 7 hónap alatt középértékben 12.41 kg-ot hizott.

A kezelt sertések fejenként átlag 659.82 kg 1940. évi termésű takarmányt fogyasztottak el. Ezek alapján a kezelt sertések takarmányértékesítése 18.68%-ot tett ki.

Végeredményként tehát megállapíthattuk, hogy a megfelelő kezelésbe részesült sertések átlagértékben fejenként 19.88 kg-al többet hiztak, mint ugyanannyi idő alatt az ugyanolyan táplálásban részesült megfelelő, nem kezelt kontroll sertések, ami 19.14%-os hizástöbbletet jelent. A takarmányértékesítés 3.22%-al volt jobb a kezelt sertéseknél.

II. A Cs. P. hizlaldájában kezelés nélkül hizlalt 56 kontroll sertés súlya a próbahizlalás megkezdésekor összesen: 2912 kg volt, tehát ebből egy-egy kontroll sertés kiindulási átlagsúlya 52 kg-ot tett ki. Ezen kezdeti súlyról az 56 kontroll sertés össz-súlya a 7 hónapos hizlalási idő alatt összesen 8400 kg-ra emelkedett, vagyis egy-egy kontroll sertés súlya átlagértékben 150 kg-ra növekedett. Egy-egy kontroll sertés tehát a 7 hónap alatt középértékben 98 kg-ot hizott.

A kontroll sertések a héthónapos hizlalási idő alatt fejenként átlagértékben 620.80 kg 1940. évi termésű takarmányt fogyasztottak el. A kontroll sertések takarmányértékesítése ezek alapján 15.78% volt.

Ezzel szemben a megfelelő kezelésbe részesült 49 sertés össz-súlya a kezelés megkezdésekor 2465 kg volt, amiből egy-egy sertés átlagsúlya 50.30 kg-ot tett ki. Ezen kezdeti súlyról a 49 kezelt sertés súlya a 7 hónapos hizlalási idő alatt összesen 8270 kg-ra, egy-egy sertés átlagsúlya pedig 170.75 kg-ra növekedett. Egy-egy kezelt sertés tehát középértékben 120.45 kg-ot hizott.

A kezelt sertések a 7 hónap alatt, fejenkint középértékben összesen 614.30 kg 1940. évi termésű takarmányt fogyasztottak el. Ennek alapján a kezelt sertések takarmányértékesítése 19.25% volt.

Az adatok összehasonlítása alapján tehát megállapítható, hogy Cs. P. hízlaldájában hízlalt sertések közül a kezelésbe részesültek fejenkint középértékben 22.45 kg-al többet híztak, mint ugyanolyan idő alatt az ugyanolyan táplálásba részesült megfelelő kontroll sertések, ami 22.90%-os hízástöbbletet jelent. A takarmányértékesítés pedig 3.48%-al volt jobb a kezelt sertéseknél.

A hízás idejét tekintve azt találtuk, hogy a kezelt sertések mintegy 5—6 héttel hamarabb érték el ugyanazt a hízást, mint a kontroll sertések a 7 hónap alatt.

Sertéseken végzett hízlalási kísérleteink tehát egyöntetűen arra az eredményre vezettek, hogy az alkalmazott kezelés által ugyanazon idő alatt azonos táplálás mellett sertésenkint középértékben mintegy 20—22 kg hízástöbblet érhető el (kb. 20—23%) a rendes, kezeléskülső hízáshoz viszonyítva.

Úgy a kezelt, mint a kontroll sertések a Szeged Városi közbűzhídon egymást követő napokon kerültek levágásra. Ez alkalommal hivatalosan megállapították az egyes szövetfeleségek (hús, fehéráru, zsigerek) súlyát is. A rendelkezésemre bocsátott adatokból kitűnt, hogy az észlelt (22.45 kg) súlytöbblet túlnyomórésze (80%) a zsírszövetre (18.10 kg), aránylag kisebb része (20%) pedig az izomszövetre (4.35 kg), azaz a húsról esik.

Úgy a kezelt, mint a nem kezelt kontroll sertések fehérárúját (zsírszövetét) a Szeged-Városi közbűzhíd zsírsütő üzemében kisütötték, s megállapítást nyert, hogy a kezelt sertések zsírszövetének zsír, töpörtő és víztartalma semmiben sem különbözött (ugyanakkor volt) a nem kezelt kontroll sertések zsírszövetének zsír, töpörtő és víztartalmának mennyiségétől. Ez a tény ugyancsak azt bizonyítja, hogy a kezelés hatására elért súlygyarapodás valódi hízásnak felel meg. A kezelt sertések izomzatának szárazanyagtartalma középértékben 1.09%-al több volt, mint a nem kezelt sertéseké, víztartalma pedig ugyanannyival kevesebbnek bizonyult. Az izomsúlytöbblet — nyulakon végzett vizsgálataink alapján — abból származik, hogy a kezelés hatására fellépő mellékvesekéreg-működésfokozódás az izom glikogéntartalmát megnöveli, ami annak tápértékgazdagodását is jelenti. Mások kísérletei viszont arra engednek következtetni, hogy az alkalmazott vegyületek hatására esetleg az izomzat fehérje tartalma is fokozódik. Ez a kérdés azonban még további vizsgálatokat igényel.

Megemlítjük még, hogy úgy a kezelt, mint a kontroll sertések mellékveséit (és egyéb belső elválasztású mirigyzeit is) kivettük és azok súlyát pontosan megmértük. A súlymérések alapján megállapíthattuk, hogy mindkét csoportbeli kezelt sertések mellékveséi középértékben mintegy 40%-al nagyobbak voltak a rendesnél. Mind a kezelt, mind pedig a kontroll sertések mellékveséiből Swingle és Piiffner módszerével kéregkivonatot készítettünk és azok hatásfokát Bomskov és Bahnsen szerint mellékveséjüktől megfosztott infantilis fehér egereken meghatároztuk. Eredményül azt kaptuk, hogy a N. M. hízlaldájában kezelt sertések mellékveséi 6.92-szer több, a Cs. P. hízlaldájában kezelt sertések mellékveséi pedig 7.53-szor több

kéreghormont tartalmaztak, mint a nekik megfelelő nem kezelt kontroll sertések mellékveséi. Ezen adatok bizonyosságot szolgáltatottak arra, hogy az alkalmazott kezelés hatására sertések mellékveséi is fokozottabb kéregműködést fejtenek ki a rendesnél.

Megemlítjük, hogy a kezelt sertések hypertrophisalt mellékveséiből nyert kéregkivonat azonos egéregységnyi mennyiségével kezelt mellékveséjüktől megfosztott infantilis fehér egerek kb. meg egyszer hosszabb ideig maradtak életben a kezelés abbahagyása után, mint a nem kezelt (kontroll) sertések normalis mellékveséiből készült kéregkivonattal kezelt mellékvese nélküli egerek. Ez a kezelt sertések mellékvesekéregkivonatának hatékonyabb, stabilabb voltára mutat.

Adataink tehát egybehangzóan arra utalnak, hogy az elért hízástöbblet a mellékvesék kéregállományának fokozott működésére vezethető vissza.

Jól összeegyeztethető ez mások (van Herwerden, Fieschi, Camron és White, Eaton és munkatársai, valamint Thaddea) azon megfigyeléseivel, hogy mellékvesekéregkivonat ismételt befecskendezésének hatására normalis állatok testsúlya növekszik. Verzár és iskolája megállapította, hogy a mellékvesekéreghormon a zsíroknak, szénhidrátoknak és az ammiosavaknak (fehérjék) a belekből való felszívódását segíti elő.

Saját kísérleti eredményeinket összevetve ezen irodalmi adatokkal, hízaló eljárásunk hatásmechanizmusát úgy magyarázhatjuk, hogy a szervezet savbázisegyensúlyának az acidotikus irányba való mérsékelt fokú időszakos eltolódása révén a mellékvesék kéregállományának működése fokozódik, ez utóbbi pedig a tápláléknak a belekből való nagyobb mérvű felszívódását, vagyis a táplálék tökéletesebb kihasználását eredményezi, ami azután nagyobb fokú hízáshoz vezet. Emellett azonban egyéb tényezők (hypophysis, közti-agy, stb.) szerepét is figyelembe kell venni a hízásfokozásban. A kérdés ilyen vonatkozásban még további vizsgálatokat igényel. Adataink szerint az alkalmazott kezeléssel hathatósan hozzájárulhatunk a zsírtermelés fokozásához.

Vizsgálataink eredményei gazdasági, gyógyszeripari és terapeutikus lehetőségeket tárnak elénk.

Hízalási kísérleteinket 1941. év végén fejeztük be, s azok eredményét monografia alakjában még 1942. év első felében megírtam. Munkám azóta nyomdakészen áll, amit azonban a háborús események és az azt követő pénzügyi viszonyok miatt mindeddig megjelentetni nem tudtam. Az itt közölt vizsgálatok képezték alapját azon további kísérleteinknek, amelyeket a többi belsőelválasztású mirigyek működésének kémiai befolyásolására végeztünk, amelyeknek eredményeit a közel jövőben fogjuk ismertetni.

## Schrifttum.

### A

- Abderhalden*: Ztschr. f. physiol. Chem. 78, 1, 1912.  
*Abderhalden* und *Hirsch*: Ztschr. f. physiol. Chem. 80, 136, 1912; 82, 1, 1912.  
*Abderhalden* und *Lampé*: Ztschr. f. physiol. Chem. 80, 160, 1912; 82, 21, 1912; 83, 409, 1913.  
*Allers*: Zit. nach Verzár.  
*Alwall* und *Geiger*: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 183, 123, 1936.  
*Anselmino*, *Hoffmann* und *Herold*: Klin. Wsch. 1802 S. 1934.

### B

- Bachromejev*: Pflügers Arch. 231, 426, 1933.  
*Backmann*: Zentralbl. Physiol. 26, 166, 1912.  
*Bager*: Jaffé's Anat. u. Path. d. Spontanerkrankungen d. kleinen Laboratoriumstiere, J. Springer, Berlin, 364 S. 1931.  
*Baló*: Verhandl. d. Ges. Ungarischer Path. 5, 119, 1936.  
*Baló*: Beitr. path. Anat. 101, 66, 1938.  
*Baló*: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 239, 726, 1938.  
*Baló*: Frankfurt. Ztschr. f. Path. 52, 205, 1938.  
*Baló*: Beitr. path. Anat. 102, 341, 1939.  
*Banting* und *Gairns*: Amer. Journ. Physiol. 77, 100, 1926.  
*Baumann* und *Kurland*: Am. Journ. biol. Chem. 71, 281, 1926.  
*Behrens*: Pflügers Arch. 212, 372, 1926.  
*Bernárd* und *Bigart*: Journ. de physiol. et path. gén. 4, 1014, 1902.  
*Bomskov* und *Bahnsen*: Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 178, 1, 1935.  
*Bomskov*: Methodik der Hormonforschung Bd. 1. Verlag G. Thieme Leipzig 1937.  
*Britton*: Amer. J. Physiol. 123, 23, 1938.  
*Britton* und *Silvette*: Amer. J. Physiol. 118, 594, 1937.  
*Britton*, *Silvette* und *Kline*: Amer. J. Physiol. 122, 446, 1938.  
*Broun* und *Stojanova*: Cr. Soc. Biol. Paris 107, 1511. 1931.

### C

- Cameron* und *Carmichael*: Zit. nach Preston und Schulze.  
*Cameron* und *White*: Trans. roy. Soc. Canada V. Biol. Sci. 22, 145, 1928. Zit. nach Verzár.  
*Cattel* und *McKeen*: XVI. Internat. Physiologen Kongress 1938, 275.  
*Chuma*: Virhows Arch. path. Anat. 242, 275, 1923.  
*Collip*, *Anderson* und *Thomson*: Lancet 225, 347, 1933.  
*Corey*: Amer. Journ. Physiol. 79, 633, 1926.  
*Cruz*: Arch. méd. exper. et Anat. pathol. 11. 1899. (Zit nach Petri S. 346).

### D

- Dents*: Journ. of. biol. Chem. 56, 473, 1923.  
*Donaldson* und *Meeser*: Amer. J. Anat. 50, 359. 1932.  
*Döderlein*: Beitr. path. Anat. 83, 92, 1929.  
*Dömösi* und *Egyed*: Magyar Orvosi Archivum 40, 242, 1939.  
*Dudits* und *Popják*: Ztschr. f. d. ges. exper. Med. 105, 106. 1939; Magyar Orvosi Archivum 40, 231, 1939.

### E

- Eaton* und *Mitrab*: Amer. J. Physiol. 88, 187, 1929.  
*Edmunds*: Brit. Med. Journ. 1, 57, 1905, (Zit. nach Heffter.)  
*Emden* und *Lehnartz*: Klin. Wsch. 9, 937, 1930.  
*Evans*: Amer. J. Physiol. 114, 297, 1936.

## F

- Fazekas und Wagner*: Magyar Orvosi Archivum 35, 493, 1934.  
*Fazekas*: Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 180, 93, 1935; Magyar Orvosi Archivum 36, 285, 1935.  
*Fazekas*: Arch. f. exper. Path. und Pharm. 184, 587, 1937. Magyar Orvosi Archivum 38, 13, 1937.  
*Fazekas*: Endokrinologie 21, 315, 1939. — Magyar Orvosi Archivum 40, 256, 1939; Orvosi Hetilap 82, 507, 1938.  
*Fazekas*: Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. 198, 165, 1941; Magyar Orvosi Archivum 42, 155, 1941.  
*Fazekas*: Verhandl. d. Gesellsch. Ungarischer Pathol. X. Tag. Budapest, 1941.  
*Fazekas*: Verhandl. d. Gesellsch. Ungarischer Pathol. XI. Tag. Budapest, 1942.  
*Fazekas*: Verhandl. d. Gesellsch. Ungarischer Pathol. XII. Tag. Budapest, 1943.  
*Fieschi*: Boll. soc. med-chir. Pavia 2, 1, 1927. — Zit. nach Verzár.  
*Fitzgerald, Laszt und Verzár*: Pflügers Arch. 240, 619, 1938.  
*Fitzgerald*: Verzár: Die Funktion der Nebennierenrinde S. 60 Verlag Schwabe & Co, Basel 1939.  
*Flexner*: Journ. of exp. med. 197, 1897 (Zit. nach Petri S. 434.).  
*Fónay*: Közlemények az Összehasonlító Élet és Kórtan Köréből 26, 519, 1936.  
*Formanek*: Arch. internat. pharmacodyn. 7, 229, 1900 (Zit. nach Heffter).  
*Fröhlich und Pollack*: Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 77, 265, 1914.  
*Fröhlich und Morita*: Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 78, 277, 1915.  
*Funke und Deahna*: Pflügers Arch. ges. Physiol. 9, 416, 1874.

## G

- Gaessler*: Klin. Wschr. 9, 1222, 1930.  
*Gerlei*: Endokrinologie 19, 387, 1938.  
*Giraud und Martinet*: Soc. de Biol. 142, 734, 1948. — Les Annales d'Endocrinologie 9, 343, 1948.  
*Glaser*: Zeitschr. Anat. u. Entwickl. 80, 704, 1926.  
*Good, Kramer und Somogyi*: J. of biol. Chem. 100, 425, 1933.  
*Gouget*: Compt. rend. soc. biol. Paris 55, 1659, 1903.  
*Grafe*: Ztschr. f. physiol. Chem. 78, 485, 1912; 79, 421, 1912.  
*Grafe und Schlüpfer*: Ztschr. f. physiol. Chem. 77, 1, 1912.  
*Grafe und Turban*: Ztschr. f. physiol. Chem. 83, 25, 1913.  
*Grant und Rothschild*: Journ. of. physiol. 81, 265, 1934.  
*Gross und Underhill*: Journ. of. biol. Chem. 54, 105, 1922.

## H

- Habán*: Beitr. path. Anat. 101, 45, 1938.  
*Haldane*: Journ. of. Physiol. 55, 265, 1921.  
*Haldane, Hill und Luck*: Journ. of. Physiol. 57, 301, 1923.  
*Haldane*: Biochem. Journ. 19, 249, 1925.  
*Harrop*: Science 73, 683, 1933.  
*Harrop und Mitarb*: Journ. exper. Med. 58, 17, 1933.  
*Harrop, Nicholson und Strauss*: Journ. exper. Med. 64, 233, 1936.  
*Hartmann und Spoor*: Endokrinology 26, 871, 1940.  
*Hartmann, Lewis, Gabriel, Spoor und Brownell*: Endokrinology 27, 287, 1940.  
*Hazard und Vaille*: Compt. rend. Soc. Biol. Paris 123, 576, 1936.  
*Hecke*: Virhows Arch. path. Anat. 269, 28, 1928.  
*Heffter*: Handb. d. exper. Pharmakologie Bd. 1. Verlag J. Springer, Berlin 1923.  
*Heffter*: Handb. d. exper. Pharm. Bd. 3., Verlag J. Springer, Berlin 1934.  
*Henderson*: Journ. of Pharmacol. a. exper. Therap. 2, 1, 1910/11; (Zit. nach Heffter.)  
 von der *Helm*: Diss. Bonn 1887 (Zit. nach Heffter.)  
*Herring*: Zit. nach Kliwanskaja—Kroll.  
*Herlant*: Liège, 1943.

van Herwerden: Arch. mikrosk. Anat. 98, 221, 1923.

Hewitt: Zit. nach Preston.

Hill, Long und Lupton: Proc. Soc. Ser. B. 96, 438, 1924. — Ref.: Ber. ü. d. ges. Physiol. u. exper. Pharm. 29, 561, 1925.

Hormuchi: Transact. jap. pathol. Soc. 13, 47, 1923. (Zit. nach Petri).

Hoskins: Zit. nach Kliwaskaja—Kroll.

Houssay und Mitrab: Zit. nach Verzár Die Funktion der Nebennierenrinde 137, 1939.

Höbner: Arch. f. d. ges. Physiol. 70, 624, 1898; 74, 246, 1899.

Hyde: Amer. Journ. physiol. 23, 201, 1908/09. (Zit. nach Heffer).

## I

Ingle, Nilson und Kendall: Amer. Journ. Physiol. 118, 302, 1937.

Ingle und Kendall: Amer. J. Physiol. 117, 200, 1936; 122, 585, 1938.

Issekutz und Verzár: Pflügers Arch. 240, 624, 1938.

Issekutz, Laszt und Verzár: Pflügers Arch. 240, 612, 1938.

## K

Kalk und Bonis: Ztschr. Klin. Med. 123, 731 1933.

Kawamura: Die Cholesterinesterverfettung. Jena 1911 (Fischer).

Kawamura: Neue Beiträge zur Morphol. u. Physiol. des Cholesterinsteatose. Jena 1927 (Fischer).

Kendall, Mason und Myers: J. biol. Chem. (Am) 116, 267, 1936. (Zit. nah Verzár).

Kendall und Ingle: Science 2, 18, 1937. (Zit. nach Verzár).

Kliwanskaja—Kroll: Virchows Arch. path. Anat. 268, 374, 1928.

Koch und Koller: Ber. ges. Physiol. 66, 450, 1932.

Kosdoba: Arch. f. klin. Chir. (Langenb.) 156, 550, 1929.

Kramer und Tisdall: Journ. of biol. Chem. 48, 4, 1921.

Kramer und Tisdall: Journ. of biol. Chem. 53, 241, 1922.

Krylow: Beitr. path. Anat. 58, 434, 1914.

Kumagawa und Suto: Biochem. Ztschr. 8, 212, 1908.

Kuraya: Zit. nach Behrens.

## L

Lange: Mitgeteilt von R. Boehm: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 2, 364, 1874.

Laszt: Pflügers Arch. 240, 636, 1938.

Laudat und Grandsire: C. r. Soc. biol. Paris 103, 683, 1930.

Laquer: Hormone u. innere Sekretion 179. S. 1934.

Lehmann: Arch. f. hyg. 5, 1; 1886. (Zit. nach Heffter).

Lipow, Reed und Weaver: Ref.: Ber. ü. d. ges. Phys. u. exper. Pharm. 62, 138, 1931.

Liebold: Inaug. Diss. Heidelberg. 1935.

Loeb: Science 76, 420, 1932.

Loeb, Atehley, Benedict und Leland: Am. Journ. exper. Med. 57, 775, 1933.

Loeser: Klin. Wschr. 1614. S. 1933; Arch. exp. Path. u. Pharm. 173, 62, 1933.

Löwenthal: Jaffé's Anat. u. Path. d. Spontanerkrankungen d. kleinen Laboratoriumstiere, J. Springer, Berlin, 363 S. 1931.

## M

Magnus, Sorgrader und Leeuwen: Arch. f. d. ges. Physiol. 155, 275, 1914.

Manzini: Ref.: Ber. ü. d. ges. Phys. u. exp. Pharm. 83, 608, 1935.

Maranon, Sala und Arguelles: Endocrinology 18, 497, 1934.

Marenzi: Endocrinology 23, 330, 1938.

Marek, Wellmann und Urbányi: Mezőgazdasági kutatások 14, 279, 1941.

Marine und Baumann: Amer. Journ. Physiol. 81, 86, 1927.

Marine: Amer. Journ. Physiol. 81, 86, 1927; 84, 649, 1928.

Market: Ref.: Ber. ü. d. ges. Phys. u. exper. Pharm. 72, 327, 1933.

Mellgren: Acta Pathologica Scand. 25, 285, 1948.



- Meneguzzi:** Arch. di formac. sper. 14, 11, 1913. (Zit. nach Heffter).  
**Medvedeva:** Rev. franc. Endocrin. 15, 126, 1937. (Zit. nach Verzár: Die Funktionen der Nebennierenrinde).  
**Minouchi:** Ber. ges. Physiol. 68, 734, 1932.  
**Momose:** Ber. ges. Physiol. 75, 513, 1934.  
**Münzer:** Ref.: Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 36, 334, 1925.

## N

- Nebelthau:** Ztschr. f. Biol. 28, 138, 1891.  
**Nilson:** Amer. Journ. Physiol. 118, 620, 1937.  
**Nitschke:** Klin. Wschr. 1, 390, 1938.

## O

- Omellanowitsch und Pawlenko:** Ztschr. Hyg. u. Infect. Krh. 110, 348, 1929. (Zit. nach Heffter).

## P

- Parnas, Mozolowsky und Lewinski:** Klin. Wschr. 6, 1710, 1930.  
**Pechstein:** Biochem. Ztschr. 68, 140, 1915.  
**Peisachowitsch:** Virchows. Arch. path. Anat. 273, 276, 1929.  
**Pennetti:** Arch. internat. pharmacodyn. 30, 255, 1925. (Zit. nach Heffter).  
**Pescheck:** Arch. f. d. ges. Physiol. 142, 143, 1911; Biochem. Ztschr. 45, 244, 1912; 52, 275, 1913.  
**Petri:** Pathol. Anat. u. Histologie der Vergiftungen. Henke Lubarsuch's Handb. usw. 10, 1930. J. Springer, Berlin.  
**Pighini und Paoli:** Biochem. e. Terap. sper. 12, 49, 1925.  
**Pohl und Münzer:** Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 43, 28, 1900.  
**Porges, Leimdörfer und Markovici:** Ztschr. f. klin. Med. 73, 389, 1910.  
**Preston:** Endocrinology 12, 323, 1928.  
**Pütter:** Die Auswertung zahlenmässiger Beobachtung in der Biologie, Walter de Gruyter & Co, Berlin—Leipzig, 24, S. 1929.

## R

- Rappaport und Engelberg:** Klin. Wschr. 10, 700, 1931.  
**Rappaport:** Mikrochemie des Blutes 161, S., Haim & Co Wien u. Leipzig, 1935.  
**Régnier und Simonnet:** Zit. nach Laquer.  
**Reichstein, Laquer, Uyldeit, de Fremery und Spanhoff:** Kon. Akad. Wetensch., Amsterdam, Proc. 39, 1218, 1936. (Zit. nach Verzár).  
**Reichstein:** Helvet. chim. Acta. 20, 953 u. 978, 1937.  
**Reichstein:** Helvet. chim. Acta. 20, 983, 1937.  
**Reichstein:** Verh. Schweiz. Naturforsch. Ges. 118, 122, 1937. (Zit. nach Verzár).  
**Reiss:** Endokrinologie 6, 421, 1930.  
**Riddle, Honeyweill und Fisher:** Amer. Journ. physiol. 118, 461, 1924.  
**Rourke:** Journ. of. biol. Chem. 78, 337, 1928.  
**Röhmman:** Arch. f. d. ges. Physiol. 39, 21, 1886.  
**Rumph:** Arch. f. d. ges. Physiol. 33, 538, 1884.

## S

- Salkowski:** Ztschr. f. physiol. Chem. 1, 1, 1877/78.  
**Schenk:** Dtsch. med. Wschr. 1448 S. 1934.  
**Schenk und Langecker:** Endokrinologie 16, 1935.  
**Schönheimer:** Virchows Arch. path. Anat. 249, 1, 1924.  
**Selye und Collip:** Endokrinologie 20, 667, 1936.  
**Selye:** Textbook of. Endocrinology, Acta endocrinologica, Université de Montréal, Canada 1947—48.  
**D'Silva:** Journ. of Physiol. (Brit) 80, 7, 1934; 82, 393, 1934; 86, 219, 1936; 90, 303, 1937.  
**Spiro:** Ztschr. f. klin. Med. 110, 221, 1939.

- Sternberg*: Beitr. path. Anat. 60, 91, 1915.  
*Stewart*: Amer. Journ. Physiol. 78, 683, 1926.  
*Swingle und Pfiffner*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 24, 208, 1926; Amer. J. Physiol. 86, 450, 1928.  
*Swingle und Pfiffner*: Amer. J. Physiol. 79, 666, u. 679, 1927.  
*Swingle, Pfiffner, Vars und Parkins*: Amer. Journ. Physiol. 107, 259, 1934; 108, 159, 1934.  
*Swingle und Pfiffner*: Bomskov: Methodik der Hormonforschung. Bd. 1, 538, 1937, Leipzig, Verlag G. Thieme.

### T

- Taylor und Ringer*: Journ. of biol. Chem. 14, 407, 1913.  
*Thaddeu*: Z. exper. Med. 95, 600, 1935; Die Nebennierenrinde, Verlag. G. Thieme, Leipzig 1936.  
*Thaddeu und Fasshauser*: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 182, 477, 1936.  
*Thaddeu*: Die therapeutische Verwendung des Nebennierenrindenhormons. Verlag F. Enke, Stuttgart, 1941.  
*Thatcher*: Journ. of. exp. med. 43, 357, 1926.  
*Thorn, Garbutt, Hitchcock und Hartmann*: Endocrinology 21, 202, 1937; 21, 213, 1937.  
*Török und Neufeld*: Klin. Wschr 816, 1934; 919, 1935. — Lancet 1485, 1937.  
*Trendelenburg*: Heffters Handb. 1, 487, 1923.

### U

- Underhill und Goldschmidt*: Journ. of biol. Chem. 15, 341, 1913.

### V

- Venulet, Goebel und Tislowitz*: Compt. rend. soc. biol. Paris 120, 1139, 1935. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 186, 218, 1937.  
*Verzár und Péter*: Pflügers Arch. 206, 656, 1924.  
*Verzár und Laszt*: Biochem. Ztschr. 278, 396, 1935; 288, 351, 1936. — Pflügers Arch. 237, 13, 1936.  
*Verzár und Jeker*: Pflügers Arch. 237, 19, 1936.  
*Verzár*: Die Funktion der Nebennierenrinde, Verlag G. Schwabe & Co, Basel, 1939.  
*Verzár*: Lehrbuch der Inneren Sekretion. Verlag Ars. Medici Lüdín A. G. Liestal 1948.  
*Viale und Bruno*: Compt. rend. Soc. Biol. Paris 97, 261, 1927.  
*Mc Vicar und Ross*: Journ. of. lab. a. clin. Med. 9, 87, 1923.  
*McVicar und Ross*: Ref.: Ber. ü. ges. Phys. u. Pharm. 24, 228, 1924.  
*Völtz und Yakuwa*: Arch. f. d. ges. Physiol. 121, 117, 1908.  
*Völtz*: Zeitschr. f. physiol. Chemie 79, 415, 1912.  
*Völtz*: Biochem. Ztschr. 102, 141, 1920.

### W

- Wilbrandt und Lengyel*: Biochem. Ztschr. 267, 204, 1933.  
*Wintersteiner und Pfiffner*: J. biol. Chem. (Am.). 116, 291, 1936. (Zit. nach Verzár).

### Y

- Yonkmann*: Amer. J. Physiol. 86, 471, 1928.

### Z

- Zamorani*: Ref.: Ber. ü. d. ges. Phys. u. exp. Pharm. 62, 587, 1931.  
*Zwemer und Sullivan*: Endocrinology 18, 97, 1934.  
*Zwemer und Truszkowski*: Endocrinology 21, 40, 1937.